

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

**TESIS PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TÍTULO:

Eficacia de una prescripción antimicrobiana estructurada en los
pacientes con bacteriemia del Servicio de Onco-Hematología del
Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, período de
Mayo del 2014 a Octubre del 2015.

AUTORA: Dra. Jessica Pinzón Sosoranga

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Ramiro Cevallos

DIRECTOR METODOLOGICO: Dr. Alvaro Villacrés López

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	11
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	13
CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 Resistencia Bacteriana	16
2.1.1 Resistencia Natural	17
2.1.2 Resistencia Adquirida	17
2.1.3 Mecanismos universales de resistencia antibiótica	18
2.1.4 Genética de la resistencia antimicrobiana	21
2.1.5 Mecanismos de resistencia a betalactámicos	24
2.1.5.1 Clasificación de las betalactamasas	25
2.1.6 Mecanismos de resistencia a glicopéptidos	34
2.1.7 Mecanismos de resistencia a quinolonas	35
2.1.8 Mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos	36
2.1.9 Mecanismos de resistencia a macrólidos	37
2.2 Problemática de la emergencia de Resistencias Bacterianas	39
2.2.1 Problemática mundial	39
2.2.2 Problemática sectorial. Región Europea, Francia, Región de las Américas y Ecuador	41
2.2.3 Problemática ecológica	44
2.2.4 Influencia el uso de antimicrobianos en la práctica médica.....	45
2.2.5 Influencia del uso de antimicrobianos en la práctica veterinaria	47
2.3 Teorías y experiencias para limitar las resistencias bacterianas	53
2.3.1 Programas de Optimización de antimicrobianos a nivel hospitalario	55
2.3.2 Tratamiento antimicrobiano empírico.....	61

2.3.3 Eficacia, efectividad y eficiencia de una intervención o tratamiento médico.....	64
CAPÍTULO III. MATERIALES Y MÉTODOS	66
3.1 Objetivos	
3.1.1 General	66
3.1.2 Específicos	66
3.2 Hipótesis del estudio	67
3.3 Variables	67
3.3.1 Definiciones operacionales	68
3.4 Metodología	75
3.4.1 Tipo y diseño general del estudio	75
3.4.2 Universo del estudio.....	75
3.4.3 Criterios de inclusión	76
3.4.4 Criterios de exclusión.....	77
3.5 Plan de análisis de los resultados	77
3.6 Consideraciones bioéticas	78
CAPITULO IV. RESULTADOS	80
4.1 Descripción general	
4.1.1 Características oncológicas	80
4.1.2 Características nutricionales	81
4.1.3 Características inflamatorias	83
4.1.4 Microbiología.....	84
4.1.4.1 Entorno de influencia para la adquisición de la infección	84
4.1.4.2 Gérmenes aislados.....	85
4.1.4.3 Puerta de entrada	86
4.1.5 Tipo de germen y entorno de influencia para la adquisición de la infección.....	87

4.1.6 Mortalidad	89
4.1.6.1 Mortalidad de bacteriemia según tipo de tratamiento oncológico	89
4.1.6.2 Mortalidad de bacteriemia según el nivel de albúmina inicial.....	90
4.1.6.3 Mortalidad de bacteriemia según el tipo de tratamiento oncológico y presencia de hipoalbuminemia	91
4.2 Resultados comparativos antes y después de la aplicación del protocolo	93
4.2.1 Características según el protocolo.....	93
4.2.2 Gérmenes y resistencias según la aplicación del protocolo	94
4.2.3 Mortalidad según la aplicación del protocolo	96
4.2.4 Reinfeción según la aplicación del protocolo	97
4.2.5 Días de tratamiento según la aplicación del protocolo	98
4.2.6 Revaloración del tratamiento antimicrobiano empírico según la aplicación del protocolo	98
4.2.7 Número de antibióticos empleados en el tratamiento empírico según la aplicación de protocolo.....	99
 CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	 102
5.1 Análisis de Datos Descriptivos	102
5.2 Análisis de la intervención.....	109
5.3 Análisis del protocolo empleado como intervención.....	114
 CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	 116
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES	120
Referencias Bibliográficas	123
Anexos	129

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Número de antimicrobianos aprobados desde 1983 hasta la actualidad	15
Figura 2. Dianas de acción de los antibióticos y mecanismos de resistencia	19
Figura 3. Representación de los integrones	22
Figura 4. Moléculas de antibióticos betalactámicos	24
Figura 5. Betalactamasas según la clasificación de Amber	25
Figura 6. Esquematización de funcionamiento de las Serino-betalactamasas.....	28
Figura 7. Representación esquemática de la estructura de diferentes tipos de betalactamasas	30
Figura 8. Patrón de betalactamasas.....	31
Figura 9. Organización de los genes responsables del genotipo Van A y funciones de las proteínas correspondientes.....	34
Figura 10. Frecuencia de Neoplasias	79
Figura 11. Frecuencia del Grado de Funcionalidad según la OMS	80
Figura 12. Frecuencia de los niveles iniciales de albumina.....	81
Figura 13. Frecuencia del Índice de masa corporal	82
Figura 14. Valor de Procalcitonina inicial.....	83
Figura 15. Frecuencia de Entorno influyente sobre la infección	84
Figura 16. Frecuencia de Gérmenes aislados.....	85
Figura 17. Frecuencia de la puerta de entrada para la infección.....	86
Figura 18. Comparación según el Entorno y los Gérmenes aislados.....	87
Figura 19. Comparación de la mortalidad por bacteriemia según el tipo de Tratamiento oncológico.....	89
Figura 20. Comparación de la Mortalidad según los niveles de Albumina sérica inicial.....	90
Figura 21. Comparación de la Mortalidad según el Grado de Hipoalbuminemia en pacientes con tratamiento Paliativo	91

Figura 22. Comparación de los Gérmenes Aislados y su Resistencia a los Antimicrobianos en los grupos control y de intervención.....	94
Figura 23. Comparación de la Mortalidad entre el grupo control y el grupo de intervención	95
Figura 24. Comparación de nuevo evento infeccioso a los 30 días posteriores al primer aislamiento entre los grupos control y de intervención	96
Figura 25. Comparación del cambio de tratamiento antibiótico empírico a las 72 horas entre el grupo control y de intervención	98
Figura 26. Comparación del número de Antibióticos utilizados entre el grupo control y el grupo de intervención.....	99
Figura 27. Frecuencia de Moléculas Antibióticas en el tratamiento empírico	100

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de betalactamasas según Bush, Jacoby Medeiros	26
Tabla 2: Variables.....	66
Tabla 3. Operacionalización de variables	67
Tabla 4. Comparación de variables entre dos grupos de pacientes según control y de intervención.....	92
Tabla 5. Comparación de los Días de Tratamiento según la aplicación o no del protocolo	97

LISTADO DE ABREVIATURAS

AC	Acido clavulánico
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Acido ribonucleico
ASPs	Antimicrobial Stewardship
BLEA	Betalactamasa de espectro ampliado
BLEE	Betalactamasa de espectro extendido
CAESAR	Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos en Asia Central y Europa Oriental
ESCMID	European Society of Clinical and Infectious Diseases
FAO	Organización de las Naciones Unidas para Alimentación y Agricultura
GHSV	Grupo Hospitalario San Vicente - Estrasburgo - Francia
IDSA	Infectious Diseases Society of America - Sociedad americana de enfermedades infecciosas
INSPI	Instituto Nacional de investigación en Salud Pública
IRT:	Inhibitor-resistant TEM mutant, betalactamasas resistentes a la inhibición por los inhibidores de betalactamasas
IV	Intravenoso
LPS	Lipopolisacaridos
MTB	Metalobetalactamasas
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONERBA	Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern

PBP	Penicilin Binding Protein - Proteínas de ligación de penicilina
PIB	Producto interno bruto
PROA	Programa de Optimización de Antimicrobianos
RICAI	Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse
SARM	Staphylococcus Aureus resistente a meticilina
SASM	Staphylococcus Aureus sensible a meticilina
SCN	Staphylococcus Coagulasa Negativo
SHEA	Sociedad de epidemiología de Norteamérica
WEF	Foro de economía mundial

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en un problema de salud pública de trascendencia mundial, que envuelve a varios actores, uno de los principales gestores de esta propagación es el área médica, desde donde se proponen importantes estrategias para el control de esta problemática.

Objetivo: Determinar la eficacia del manejo protocolizado de la prescripción antimicrobiana en los pacientes onco - hematológicos con bacteriemia para disminuir la inducción de resistencias bacterianas.

Materiales y métodos: Es un estudio cuasiexperimental antes y después, que evalúa la eficacia de una prescripción antimicrobiana estructurada según un protocolo supervisado implementado en el servicio de Onco - hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia. Se evaluó la totalidad de pacientes con bacteriemia hospitalizados en dicho servicio en el período de mayo 2014 a octubre 2015 (18 meses), dividido en dos grupos; el grupo control (antes) entre mayo 2014 a octubre 2014 y el grupo de intervención (después) entre noviembre 2014 a octubre 2015, obteniendo grupos comparativos de 44 y 51 pacientes respectivamente.

Resultados: La edad promedio fue de 67,2 años, las neoplasias más frecuentes fueron de origen digestivo 34,7% seguido por hematológicas 20%. Los entornos con mayor influencia para adquirir una infección fueron la hospitalización del día (37.9%) seguido por la hospitalización completa (30,5%), con predominio de aislamientos de bacterias Gram Positivas (52,7%) y

principal puerta de entrada el catéter implantable (48,4%). Los grupos comparativos fueron homogéneos. Posterior a la intervención no hubo diferencias significativas en las resistencias bacterianas existentes ni inducción de nuevas cepas. La mortalidad y la reinfección no presentó variaciones en ninguno de los dos grupos. Se incrementó la monoterapia dentro del tratamiento antibiótico empírico (21,5% a 33,3%) y una mayor tendencia al desescalamiento terapéutico (24,7% a 32,5%).

Conclusiones: La prescripción antimicrobiana estructurada y supervisada mostró eficacia en evitar el incremento de cepas bacterianas resistentes, las principales estrategias que se implementaron durante la intervención fueron el contar con un médico prescriptor que aplicó directamente el protocolo de manejo de antimicrobianos, se mejoró la concordancia del tratamiento empírico, mayor uso de la desescalada terapéutica y menor uso de antimicrobianos.

CAPITULO I. INTRODUCCION

La prescripción del tratamiento antimicrobiano es una actitud terapéutica muy común en el quehacer médico, para el internista se vuelve más complejo al ser prescriptor de pacientes con mayor complejidad. El médico internista evidencia como muchas de las moléculas antimicrobianas están perdiendo sensibilidad y nos vemos inmersos en la demanda de nuevas moléculas o estrategias para frenar este incremento de bacterias resistentes y poder brindar ayuda a nuestros pacientes.

Esta importante herramienta llamada antimicrobiano cambio el mundo de la medicina mejoró la sobrevivencia de los pacientes, la calidad de vida y permitió el crecimiento de la investigación médica para lidiar contra otras enfermedades sobre el firme pilar de la lucha ganada y en otros casos controlada contra los agentes patógenos.

El uso poco consciente de las moléculas antimicrobianas no solo en el área médica humana sino también en el área veterinaria y en la industria alimenticia sin una evidente reflexión sobre los cambios en la ecología inducidos por dicho mal uso; sin valorar que los agentes patógenos como bacterias, parásitos y hongos existen en este planeta antes que el ser humano y han desarrollado por miles de años varias estrategias de sobrevivencia lo cual ha perfeccionado su adaptabilidad y les permite generar por diversos e interesantes mecanismos resistencia a los antimicrobianos, a los cuales inicialmente eran susceptibles, y que estas variaciones quedan grabadas en su genoma. Con una rápida transmisión de la información a otros agentes de forma vertical u horizontal.

Son varios los organismos que lanzan advertencias sobre este alarmante problema que no solo trastoca el ambiente médico hospitalario, y el comunitario sino el económico y social. En el ámbito médico el ESCMID y el departamento regional europeo de la OMS, advierten que más de un millón de personas morirán en Europa por la ineficacia del tratamiento antibiótico entre el 2015 al 2025. A nivel mundial se aproxima que el número anual de fallecimientos podría ser de 10 millones entre 2015 a 2050 sobrepasando a patologías mortales como el cáncer, la diabetes y los accidentes de tránsito ¹. Pero otras instituciones como el Foro económico mundial se pronuncian ante este problema indicando como el crecimiento económico se está viendo afectado aproximándose una caída del producto interno bruto (PIB) real entre el 0,4% - 1,6%, lo que se traduce en miles de millones de dólares ¹, estancando el desarrollo de políticas sociales sobre todo en países en vías de desarrollo.

Desde la perspectiva médica los clínicos somos llamados a adoptar y promocionar el uso racional de los antimicrobianos, a nivel mundial se plantean varias iniciativas ciertos países como Francia, Finlandia, Dinamarca y Suecia ya cuentan con cambios en su política de salud pública implicando a todos los actores que influyen sobre el uso de antimicrobianos aunque estas aún no tienen una implementación adecuada. En países donde el estado no ha mostrado un franco interés en abordar esta problemática surgen importantes iniciativas desde los colegiados médicos implementando en hospitales sin importar su nivel de complejidad estrategias basadas en la evidencia y algunas recopiladas en el Programa de Optimización de Antimicrobianos.

Frente a esto nuestro principal planteamiento es evaluar la implementación de un protocolo para la prescripción de antimicrobianos con algunos lineamientos obligatorios y supervisado por un médico prescriptor con conocimientos en antimicrobianos cuyo principal fin es evitar la inducción de resistencia bacterianas y secundariamente no influenciar negativamente en la

evolución clínica de los pacientes. Finalmente señalar cuales lineamientos muestran eficacia y promocionar su continua implementación. El presente estudio se realizó en un hospital francés, en la región de Alsacia, en la ciudad Estrasburgo específicamente en el servicio de onco - hematología de la Clínica Santa Ana del Grupo Hospitalario San Vicente dentro de una población cautiva cuyo tratamiento oncológico y hospitalizaciones son realizadas dentro del mismo servicio en diversas modalidades de hospitalización lo que nos brinda un ambiente controlado para evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas y valorar la ecología de su flora bacteriana con bajo riesgos de sesgos.

CAPITULO II. REVISION BIBLIOGRAFICA

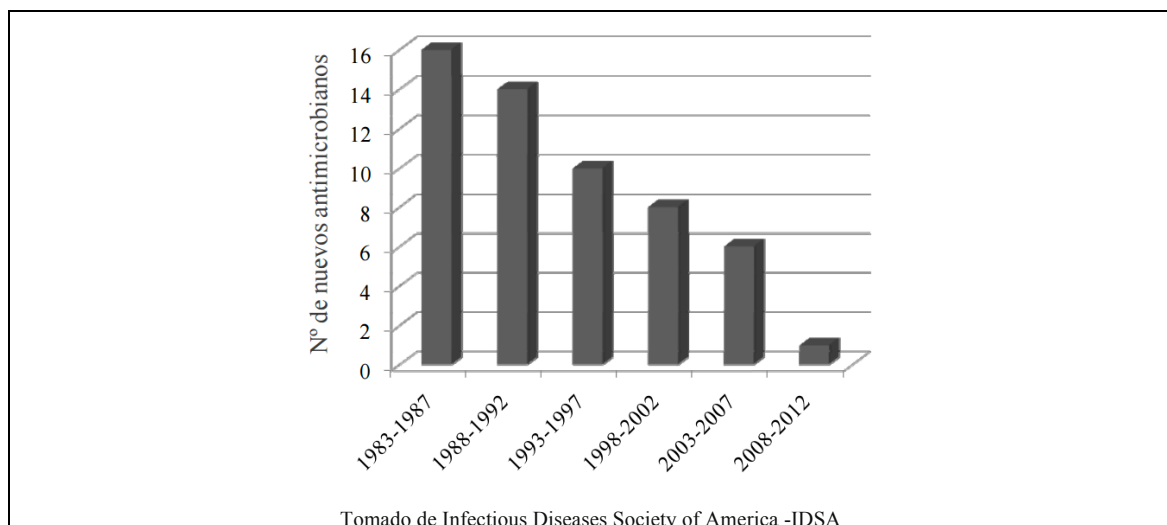
2.1 RESISTENCIA BACTERIANA

«La eficacia antibiótica ha sido uno de los pilares que nos ha permitido vivir más tiempo y beneficiarnos de los adelantos científicos. Si no tomamos medidas significativas para mejorar la prevención de las infecciones y no cambiamos la forma de producir, prescribir y utilizar los antibióticos, sufriremos una pérdida progresiva de estos patrimonios de salud pública mundial cuyas consecuencias serán devastadoras.»¹

Dr. Keiji Fukuda, Subdirector General de Seguridad Sanitaria de la OMS.

Los antibacterianos han sido orientados como la panacea para curar las infecciones, a partir del descubrimiento de la penicilina se han revelado nuevas moléculas antibióticas con el consiguiente desarrollo de resistencias bacterianas frente a las mismas como parte del normal proceso evolutivo de los microorganismos el cual se ha visto acelerado ante la presión selectiva por el uso generalizado y mal controlado de antimicrobianos en el área clínica y agropecuaria. El ritmo inicial del descubrimiento y desarrollo de nuevas familias de antibióticos fue muy rápido, pero este ritmo se ha detenido, y en las últimas décadas muy pocas moléculas con nuevas dianas de acción, o nuevas familias de antibióticos se han incorporado al arsenal terapéutico.

Figura 1. Número de antimicrobianos aprobados desde 1983 hasta la actualidad.



La resistencia a los antimicrobianos es la resistencia de un microorganismo a un antimicrobiano al que inicialmente era sensible. Los organismos resistentes (bacterias, hongos, virus y algunos parásitos) pueden resistir ataques de medicamentos antimicrobianos tales como antibióticos, fungicidas, antivirales y antipalúdicos, de tal forma que los tratamientos convencionales son ineficaces y las infecciones persisten, lo cual incrementa el riesgo de propagación de infecciones a agentes resistentes ^{2, 3, 1}. A esto se suman nuevos mecanismos de resistencia, difíciles de controlar y entonces surgen las bacterias que sobreviven a la presencia de más de un antibiótico, conocidas como multirresistentes ².

La resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida. A continuación se describirá de manera breve los tipos de resistencia bacteriana que se presentan.

2.1.1 RESISTENCIA NATURAL

La resistencia natural es un carácter constante de todas las cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Podemos citar la resistencia que presenta *Proteus mirabilis* a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión del antibiótico, debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco; *Klebsiella pneumoniae* que por su producción natural de betalactamasas es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y también podemos mencionar a los bacilos Gram negativos aeróbios resistentes a la clindamicina debido a que no cuentan con un sitio blanco para este antibiótico, todos los gérmenes gram negativos son resistentes a la vancomicina ^{2, 3}.

2.1.2 RESISTENCIA ADQUIRIDA

La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por

mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos ⁴.

2.1.3 MECANISMOS UNIVERSALES DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

La resistencia bacteriana tanto natural como adquirida se puede abordar desde el punto de vista molecular y bioquímico, se pueden clasificar en tres mecanismos básicos, por medio de los cuales las cepas bacterianas pueden adquirir resistencia a los antibióticos. Los mecanismos de resistencia son: inactivación del antibiótico, alteración del sitio blanco del antibiótico y alteración de barreras de permeabilidad. Los tres mecanismos pueden ocurrir paralelamente ².

1. **Inactivación enzimática:** La resistencia antibiótica por destrucción o modificación de la estructura química es un proceso molecular caracterizado por la producción de enzimas que van a llevar a cabo esta función, el principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como ocurre entre las betalactamasas y los betalactámicos, otra enzima es la eritromicina esterasa que cataliza la hidrólisis del anillo de lactona del antibiótico. Otra de las enzimas que se encargan de la modificación de la estructura es la cloranfenicol acetiltransferasa, también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos, lincosamidas y estreptograminas ³.
2. **Modificaciones en el sitio blanco:** Es la alteración del sitio en donde actúa el antibiótico modificando algunos sitios específicos de la célula bacteriana como la pared celular, la membrana celular, la subunidad 50S o 30S ribosomal, entre otras. Destacaremos algunas como: modificaciones del gen que codifica el propio blanco del antibiótico, por ejemplo las alteraciones en las PBP del *Streptococcus pneumoniae* que concede resistencia a penicilina

e incluso a ceftriaxona; la ganancia de genes que codifiquen reemplazos de los blancos originales, como PBP2' en *Staphylococcus spp. meticilino resistentes* o la dihidrofolato reductasa alternativa en cepas resistentes a trimetoprim, la modificación por mutación de los genes Gyr A y Gyr B que codifican las topoisomerasas II y IV respectivamente, ofrecen resistencia bacteriana a *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli* frente a las quinolonas ^{3,5}.

Podemos mencionar los cambios que ocurren a nivel ribosomal en las subunidades 30S y 50S los cuales son los sitios de acción de aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas y lincosamidas. Por ejemplo, la metilación del RNA ribosomal de la subunidad 50S confiere resistencia a *S. aureus* y *S. epidermidis* frente a tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. La resistencia bacteriana contra gentamicina, tobramicina y amikacina consiste en una mutación de la subunidad ribosomal 30S ².

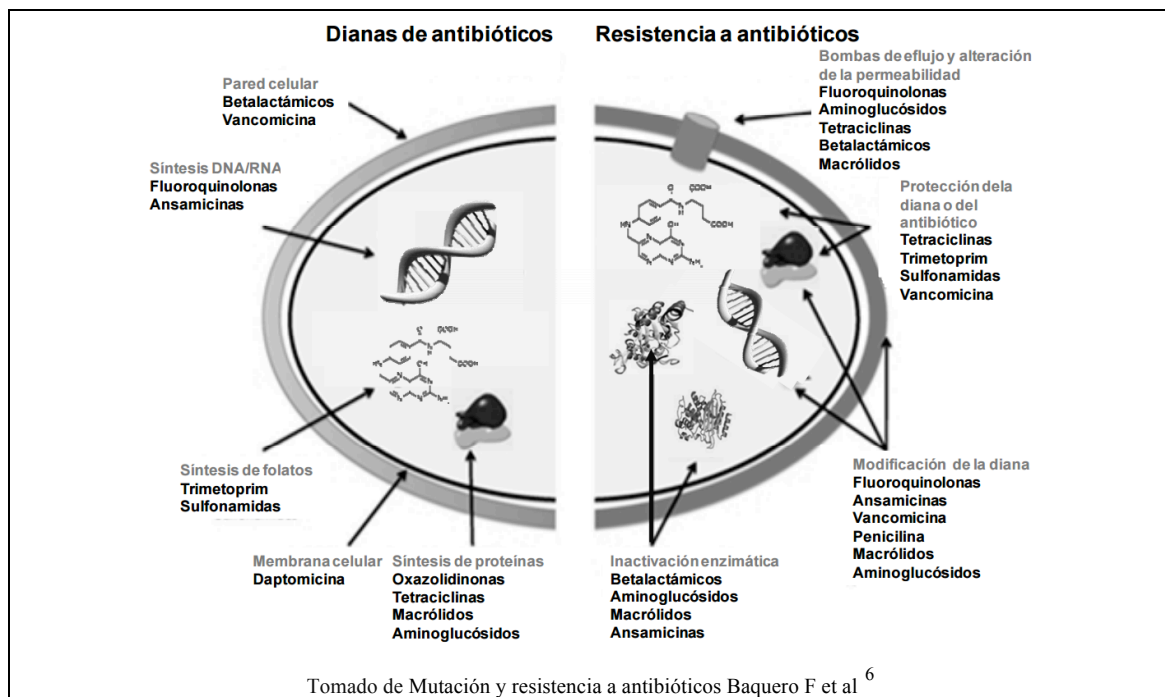
3. **Alteraciones de la permeabilidad:** Este mecanismo se debe a cambios en los receptores bacterianos específicos para los antimicrobianos o por alteraciones estructurales en los componentes de envoltura de la célula bacteriana (membrana o pared celular) que influyen en la permeabilidad, así como a la pérdida de la capacidad de transporte activo a través de la membrana celular o la expresión de bombas de eflujo las cuales se activan en el momento en que el antibiótico se introduce a la célula bacteriana:

- **Alteraciones de las membranas bacterianas**, predomina en gram negativos, cuya membrana externa de la envoltura celular lipídica es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De tal manera dichas sustancias requieren de proteínas transmembrana tipo porinas para su transporte. La penicilina y vancomicina, por su tamaño no pueden pasar a través de las porinas de los bacilos gram negativos. La disminución de dichas porinas disminuye el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico. De todas maneras

los niveles de resistencia alcanzados no son suficientes como para otorgar resistencia absoluta a un antibiótico. La presencia simultánea de este mecanismo junto a otro, por ejemplo hidrólisis enzimática (aún en niveles discretos), va a conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos ³.

- **Modificaciones en la entrada de los antibióticos dependientes de energía**, como sucede en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.
- **Aumento de la salida de antibióticos**: En la membrana celular se encuentran las llamadas *bombas de eflujo* que llevan a cabo la internalización y expulsión de los antimicrobianos, la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico. Afecta a diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol. Los más conocidos son Mex AB-Opr M, Mex CD-Opr J y Mex EF-OprN. Estas bombas se encargan de exportar moléculas desde el citoplasma hacia fuera de la membrana externa. En los gram positivos se trata de una proteína transmembrana con función ATPasa³.

Figura 2. Dianas de acción de los antibióticos y mecanismos de resistencia.



2.1.4 GENÉTICA DE LA RESISTENCIA

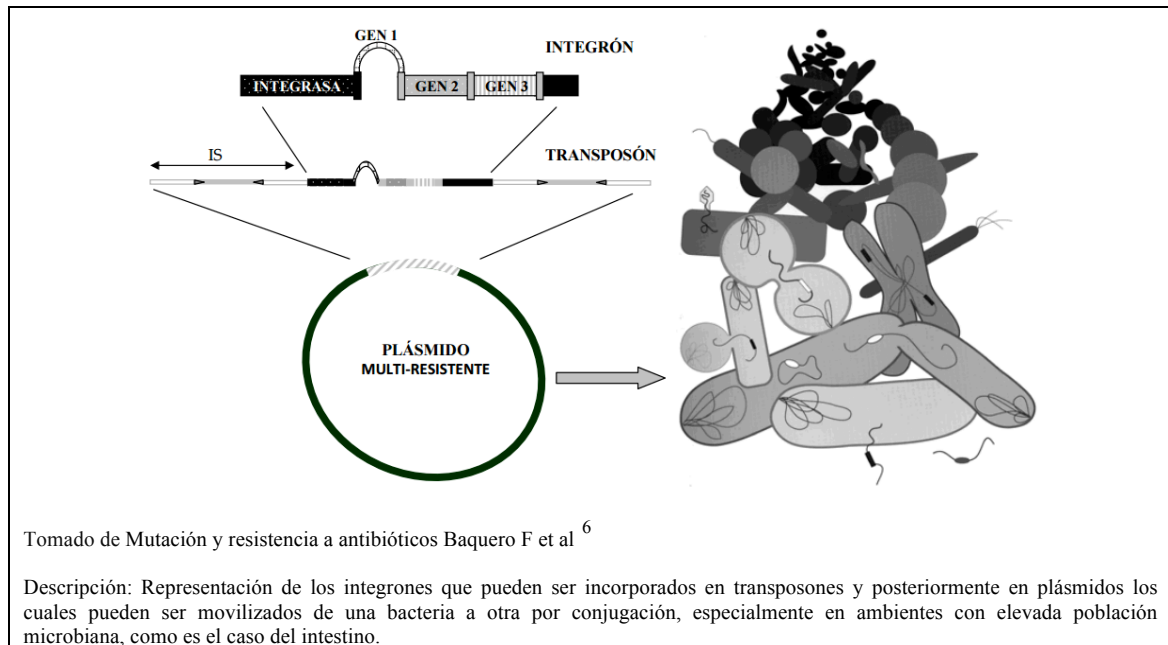
Las bacterias son aptas de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden obtenerse mediante mutación o transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos). Estos elementos tienen importancia epidemiológica e incluso en algunos casos terapéutica³.

Mutaciones. Las bacterias pueden ser resistentes a un determinado antibiótico mediante mutaciones en genes que codifican la síntesis de proteínas importantes para que el antibiótico actúe, bien por estar implicadas en su transporte, en su diana de acción, en su expulsión. Las bacterias se dividen muy rápidamente (cada 20-30 minutos, en el caso de algunas bacterias patógenas para el hombre) y poseen una elevada tasa de mutación. Si debido al azar, una de estas mutaciones le permite a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico, la misma *presión selectiva* de éste va a favorecer la aparición de una población bacteriana resistente, mientras que la población bacteriana sensible morirá. Desde el punto de vista evolutivo, las mutaciones supondrían una estrategia evolutiva de adaptación. Los antibióticos no se limitan en favorecer la selección de bacterias resistentes a los mismos, sino que también son capaces de incrementar la tasa de mutación de las bacterias, acelerando la variabilidad genética y aumentando las posibilidades de adquisición de resistencia⁶. Cuando la resistencia a antibióticos se debe a las mutaciones en genes intrínsecos, tiene menor implicación epidemiológica, ya que sólo se *transfiere por vía vertical* (de progenitores a células hijas), pero no por transferencia horizontal. Este es el caso, por ejemplo, de la resistencia a quinolonas por mutación en las dianas de unión del antibiótico (topoisomerasas) que afectan a la replicación del DNA⁷.

Adquisición y movilización de genes de resistencia exógenos mediante determinadas plataformas genéticas. Las bacterias utilizan sistemas, algunos de ellos complejos, para acumular genes de resistencia a antibióticos (los integrones) y, posteriormente, para movilizarlos y diseminarlos a otras bacterias, incluso de géneros muy diferentes (*plásmidos* y *transposones*) ⁷.

Los *plásmidos*, son elementos genéticos extracromosómicos capaces de replicarse de forma autónoma, los cuales contienen genes que, en general, no son vitales para la bacteria (por lo cual pueden sobrevivir sin ellos), pero que le permiten tener ventajas en medios adversos. Muchos de estos *plásmidos* contienen genes de resistencia que permiten a la bacteria sobrevivir en presencia del antibiótico. Los *transposones*, por su parte, son secuencias de DNA con gran capacidad de movimiento pudiendo saltar a diferentes partes del genoma de una célula. Por ello, si los genes de resistencia están localizados en *plásmidos* o en *transposones* conjugativos representan una seria amenaza, por su facilidad de diseminación entre bacterias de muy diversos ecosistemas, con la posibilidad de diseminación global de la resistencia. Los integrones son, por otro lado, unos sistemas tremendamente eficaces para la captación y acumulación de múltiples genes de resistencia a antibióticos. Se caracterizan por presentar una enzima que permite integrar de manera consecutiva genes en forma de casetes génicos, en su mayor parte de resistencia a antibióticos, los cuales se pueden expresar conjuntamente cuando la bacteria los necesita, al estar en presencia de antibióticos. La mayor parte de los integrones contienen más de un gen de resistencia (algunos de ellos pueden albergar más de diez), que afectan a muy diversas familias de antibióticos ⁸.

Figura 3. Representación de los integrones.



Existen, también, otros sistemas de movilización que favorecen la diseminación de genes de resistencia, como las *islas genómicas*, las *secuencias de inserción comunes (ISCR)* o la *movilización mediada por fagos*. Se sabe, además, que cuanto más material genético exógeno posee una bacteria, mayor es su capacidad para seguir adquiriendo nuevo material genético. Algunos autores han denominado a este fenómeno “capitalismo genético” ⁹. Gracias a todas estas plataformas genéticas, los genes de resistencia pueden ser transferidos entre diferentes bacterias por *transferencia horizontal*. La cual ocurre fundamentalmente en aquellos ecosistemas en los que hay muchas bacterias y estas se encuentran muy próximas unas de otras, mediante el proceso de conjugación bacteriana. Uno de los entornos en los cuales las bacterias se encuentran en contacto físico muy íntimo, es el *intestino grueso*. De esta forma, la microbiota intestinal de las personas y los animales es un medio idóneo para que ocurran todos estos procesos de transferencia de genes de resistencia, lo cual tiene una gran importancia epidemiológica y evolutiva. Otro medio idóneo para los procesos de transferencia de genes de resistencia es el *medio acuático*, donde las bacterias intestinales liberadas a través de las heces

pueden entrar en contacto con las bacterias acuáticas y se puede producir un fructífero intercambio genético ¹⁰.

2.1.5 MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS

Los tres grandes mecanismos ya mencionados se ponen en juego; trastornos en la permeabilidad, alteración del sitio blanco de acción e hidrólisis enzimática.

Los trastornos de permeabilidad, corresponden principalmente a la *disminución de la expresión de porinas*. Como ya se ha dicho, no es un mecanismo que por sí mismo promueva altos niveles de resistencia, pero es muy importante al asociarse con distintos tipos de betalactamasas.

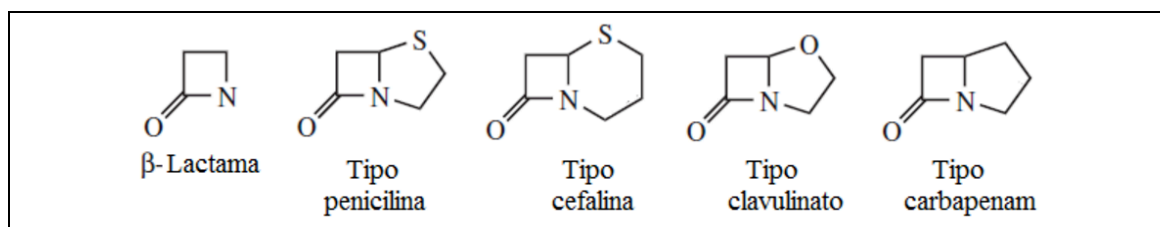
Modificación del sitio blanco de acción. El sitio blanco de los betalactámicos son las PBP (Penicilin Binding Protein). La información genética de estas proteínas se encuentra codificada en el genoma bacteriano y no en plásmidos. Sin embargo, los elementos que regulan la expresión de esos genes sí pueden ser codificados en un plásmido⁶. La expresión de un gen superpuesto, que codifique una PBP diferente a la existente, se evidencia en el *S. aureus metilino resistente*, donde la presencia del gen *mecA* produce una PBP alternativa PBP2' la cual es menos afín a todos los betalactámicos, independientemente de los resultados in vitro. Este es el típico caso donde la regulación es intervenida por plásmidos. Otros ejemplos son algunas de las PBP del *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y las PBP alteradas de *Neisseria gonorrhoeae*, donde se han descubierto fragmentos con secuencias de alta paridad con las PBP de *Neisseria lactamica*.

Hidrólisis enzimática: Este mecanismo involucra la inactivación de los betalactámicos por la acción de enzimas conocidas como betalactamasas, y es el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos. Estas enzimas son un importante ejemplo de la

plasticidad de la genética bacteriana. Es probable que se originaron como un reducido grupo de enzimas cromosómicas, hoy constituyen una familia de proteínas de gran disimilitud, que han ensayado numerosas clasificaciones con el intento de poder agruparlas. Las evidencias disponibles le asignan alguna función particular en la síntesis de la pared, sobre todo en bacterias gramnegativas. Estas hipótesis nacen de experimentos realizados en *Salmonella*, la cual no codifica en su cromosoma betalactamasas de clase C. Cuando se implanta en una *Salmonella* un plásmido que codifica una betalactamasa de clase C (típicamente cromosómica), se observa en el microorganismo alteraciones morfológicas, como lentitud en la velocidad de crecimiento y disminución de su virulencia. Estas enzimas eliminan por hidrólisis a penicilinas, cefalosporinas y carbapenemicos ⁶.

2.1.5.1 Clasificación de las betalactamasas

Figura 4. Moléculas de antibióticos betalactámicos.



Se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico antes de que genere cualquier efecto. El número de betalactamasas actualmente descrito es sumamente elevado, incrementándose de manera continua ¹¹.

En base a datos de la secuencia parcial del ADN de las betalactamasas, *Amber en 1980 las clasificó en cuatro clases* ¹¹: A, B, C y D.

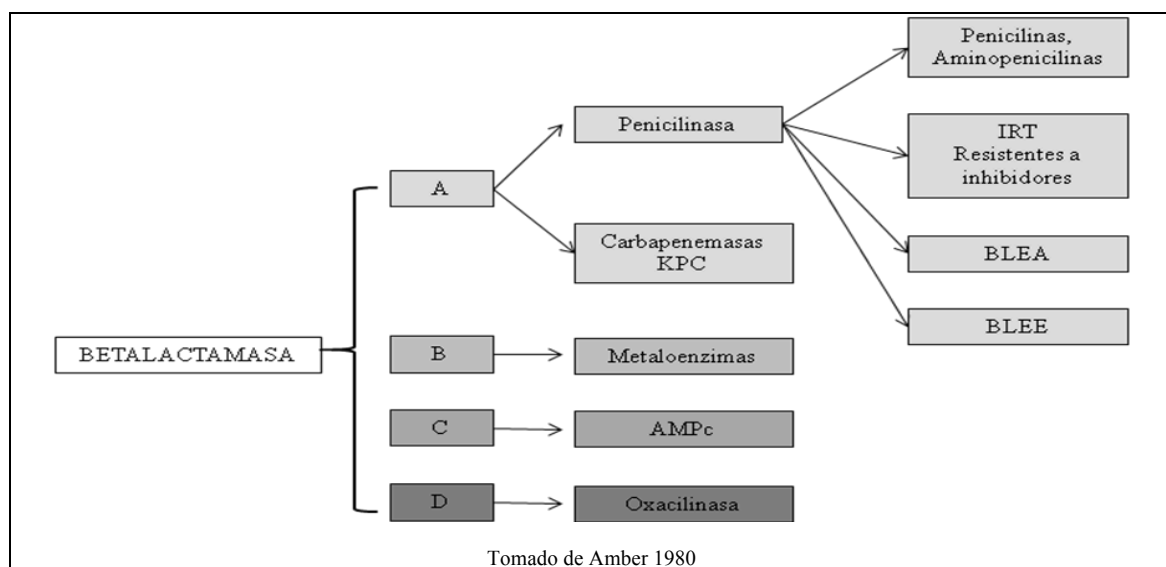
Clase A, el prototipo es la enzima TEM-1, (actualmente está en más del 50% de los aislamientos de enterobacterias), están codificadas en plásmidos y su peso molecular oscila entre 25 y 30 kD, al igual que las de clase B y D.

Clase B demandan zinc para su actividad ante esto son consideradas metalobetalactamasas. En general son plasmídicas, inhibibles por EDTA, se incluyen aquí las enzimas que confieren resistencia a los carbapenémicos.

Clase C, están generalmente codificadas en el cromosoma bacteriano y son inducibles por betalactámicos. Se trata de proteínas que presentan unos 100 aminoácidos más que la de los otros grupos, por lo que su peso molecular suele rondar los 40 kD o más. En algunas especies, la región reguladora del gen ha desaparecido, y en consecuencia la enzima se expresa constitutivamente.

Clase D constituyen un reducido grupo de enzimas plasmídicas, con actividad incrementada sobre oxacilina (OXA-1), inhibibles por iones cloruros y de forma variable por inhibidores del tipo ácido clavulánico o sulbactam. Estas enzimas, al igual que las enzimas de clase A, han ampliado su espectro por medio de mutaciones puntuales a partir de enzimas con actividad reducida a penicilinas como las OXA derivadas.

Figura 5. Betalactamasas según la clasificación de Amber.



En 1995 Bush, Jacoby proponen una clasificación funcional para las betalactamasas.

Basándose en el peso molecular de la enzima, su punto isoelectrico (pI), el perfil de sustrato y la propiedad de ser inhibidas por la presencia de ácido clavulánico o EDTA. Surgen cuatro grupos funcionales que se correlacionan con la clasificación de Ambler, denominándose: 1, 2, 3 y 4.

Grupo 1 conciernen a enzimas con acción cefalosporinasa, no inhibibles ni por ácido clavulánico ni por EDTA, se correlacionan con las enzimas cromosómicas de bacilos gram negativos de tipo AmpC, clase C de Ambler.

Grupo 2 constituidas por penicilinasas y cefalosporinasas inhibibles por ácido clavulánico, en su mayoría coinciden con el tipo A de Ambler.

Grupo 3 son inhibibles por EDTA pero no por ácido clavulánico, corresponden con las metaloenzimas de tipo B.

Grupo 4, incluye penicilinasas no inhibibles por ácido clavulánico encontradas en *Pseudomonas cepacia*. No descrita por Ambler.¹¹

Tabla 1. Clasificación de betalactamasas según Bush, Jacoby Medeiros

Grupo Bush-Jacoby	Clase molecular (subclase)	Substratos preferidos	Inhibidos por:		Principales Características	Enzimas representativas
			AC	EDTA		
1	C	Cefalosporinas	No	No	Mejor hidrólisis de cefalosporinas que de bencilpenicilina	AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Cefalosporinas	No	No	Hidrólisis incrementada hacia ceftazidima y otros oximino-betalactámicos	GC1, CMY-37
2a	A	Penicilinas	Si	No	Mejor hidrólisis de bencilpenicilina que de cefalosporinas	PC1
2b	A	Penicilinas, cefalosporinas	Si	No	Hidrólisis similar de bencilpenicilinas y de cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	Si	No	Hidrólisis incrementada hacia ceftazidima y otros oximino-betalactámicos (cefotaxima, ceftriaxona, cefepime)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penicilinas	No	No	Resistencia a ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam	TEM-30, SHV-10

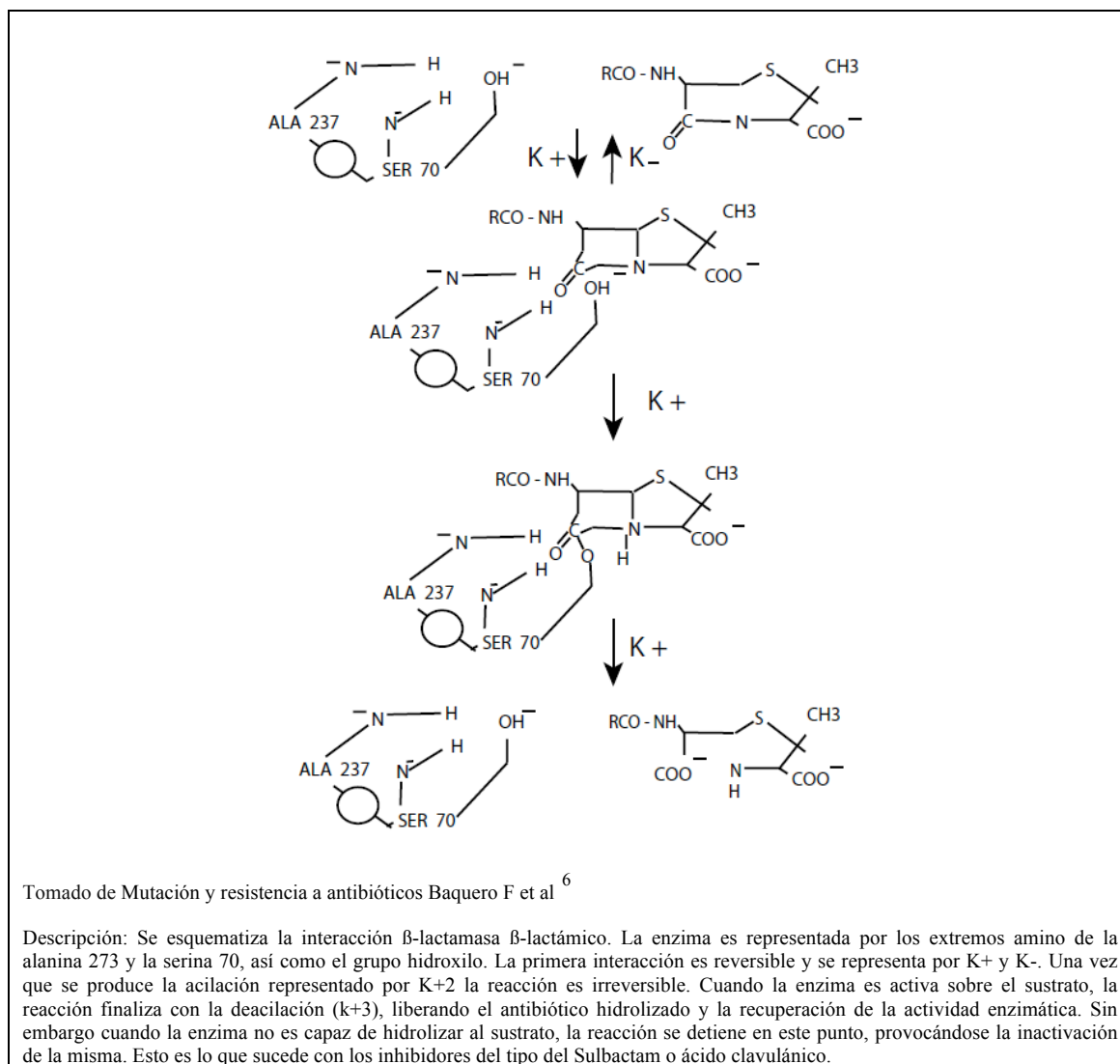
2ber	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	No	No	Hidrólisis incrementada hacia oximino-betalactámico combinados con resistencia a AC, sulbactam y tazobactam	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	Si	No	Hidrólisis incrementada de la carbenicilina	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilinas, cefepime	Si	No	Hidrólisis incrementada de la carbenicilina, cefepime y cefpirome	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Variable	No	Hidrólisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina	OXA-1, OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de espectro extendido	Variable	No	Hidrólisis de cloxacilina u oxacilina y oximino-betalactámico	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenémicos	Variable	No	Hidrólisis de cloxacilina u oxacilina y carbapenémicos	OXA-23, OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Si	No	Hidrólisis de cefalosporinas inhibido por ácido clavulánico pero no por aztreonam	CepA
2f	A	Carbapenémicos	Variable	No	Hidrólisis incrementada de carbapenémicos, oximino-betalactámicos, cefamicinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B (B1)	Carbapenémicos	No	Si	Hidrólisis de espectro extendido incluyendo carbapenémicos pero no monobactámicos	IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1
	B (B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B (B2)	Carbapenémicos	No	Si	Hidrólisis preferente de carbapenémicos	CphA, Sfh-1

Tomado de: Bush y Jacoby 2010
Abreviación: AC: ácido clavulánico

Las betalactamasas son proteínas globulares con una masa 100 veces superior a su sustrato. Una vez que el antibiótico ingresa al sitio activo, hay muchas interacciones químicas que se generan entre ambas moléculas.

En las *serino-betalactamasas*, el oxígeno con carga negativa del grupo carbonilo de los betalactámicos es agredido por los grupos amino (de carga positiva) de la serina 70 y una alanina que se encuentra próxima. Esto genera un efecto de “tensión” sobre el grupo carbonilo, precipitando la ruptura del grupo amida del anillo betalactámico, hidrolizando el betalactámico. La presencia de una molécula de agua en el sitio activo de estas enzimas provoca la liberación del antibiótico (deacilación), devolviendo la actividad enzimática (figura 6).

Figura 6. Esquematización de funcionamiento de las Serino-betalactamasas



Las metalo-betalactamasas (de clase b), son una familia de enzimas de gran diversidad genética, tienen un motivo conservado dado por cuatro residuos de histidina, una asparagina y una cisteína, que corresponden a los ligandos con dos átomos de Zinc $^{++}$. El mecanismo de acción de estas enzimas difiere de las serino proteasas, ya que no se producen uniones covalentes entre la enzima y el sustrato. Cada átomo de Zn^{++} actúa polarizando distintas estructuras del anillo betalactámico. Así el Zn^{++} polariza el grupo carbonilo de dicho anillo,

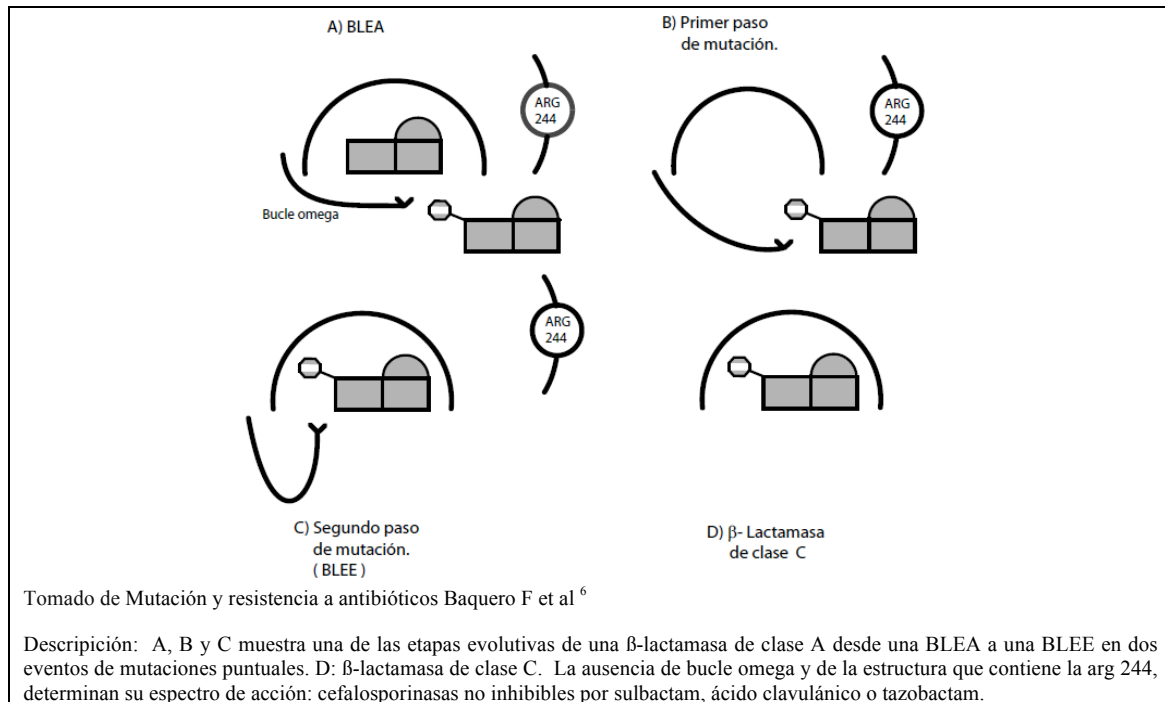
produciendo un hueco oxianiónico que favorece la hidrólisis. El Zn^{++} queda preparado próximo al N del anillo, lo que sugiere que interactuaría con el grupo amida de modo de estabilizar el sustrato durante el ataque nucleofílico y ayudar luego el recambio de sustrato de la enzima.

Desde el punto de vista médico, existen dos puntos importantes para clasificar las betalactamasas, ellos son la ubicación de los genes (cromosómicos o plasmídicos) y el espectro de acción. Al referirse a *betalactamasas plasmídicas* se describe a las de clase A, que son las serino enzimas que clásicamente se encuentran en plásmidos, mientras que las *cromosómicas* serán las de clase C. Aunque desde hace unos años atrás no es infrecuente la detección de betalactamasas de clase C en plásmidos.

Betalactamasas plasmídicas

En los gram positivos son esencialmente penicilinasas, sin incluir la acción sobre cefalosporinas. Las betalactamasas en bacilos gram negativos, originalmente tenían un espectro de acción más reducido que las cromosómicas, pero eran más eficaces. La presencia de una estructura a manera de compuerta (denominado bucle omega) precipita el óptimo enfrentamiento entre el anillo betalactámico y la molécula de agua ya mencionada, y restringe la llegada al sitio activo de moléculas más grandes. Estas primeras enzimas denominadas betalactamasas de espectro ampliado (**BLEA**), poseen acción sobre penicilinas y cefalosporinas de primera generación. La inclusión de cadenas laterales grandes a nivel del carbono 7 del anillo cefalosporánico, evita la entrada de estos antibióticos al sitio activo de las (BLEA) y diferencia a las cefalosporinas de tercera generación. Mutaciones en dos pasos, generaron la aparición de *betalactamasas de espectro extendido (BLEE)*, con acción sobre cefalosporinas de tercera generación. (Ver figura 7).

Figura 7. Representación esquemática de la estructura de diferentes tipos de betalactamasas.



Por lo expuesto, las betalactamasas plasmídicas generan dos motivos de alerta: su fácil diseminación inter e intraespecie, y su alta variabilidad con el consecuente aumento del espectro de acción. Otro importante elemento de las betalactamasas plasmídicas es su capacidad de interactuar con los inhibidores de betalactamasas tipo sulbactam. Estas moléculas con anillo betalactámico pero casi sin actividad antibiótica, tienen la capacidad de una vez acilados, interactuar con residuos enzimáticos (arginina 244) que constituyen un total desenfoque entre la molécula de acilación. La estructura con la que actúan los inhibidores no se halla en las betalactamasas cromosómicas.

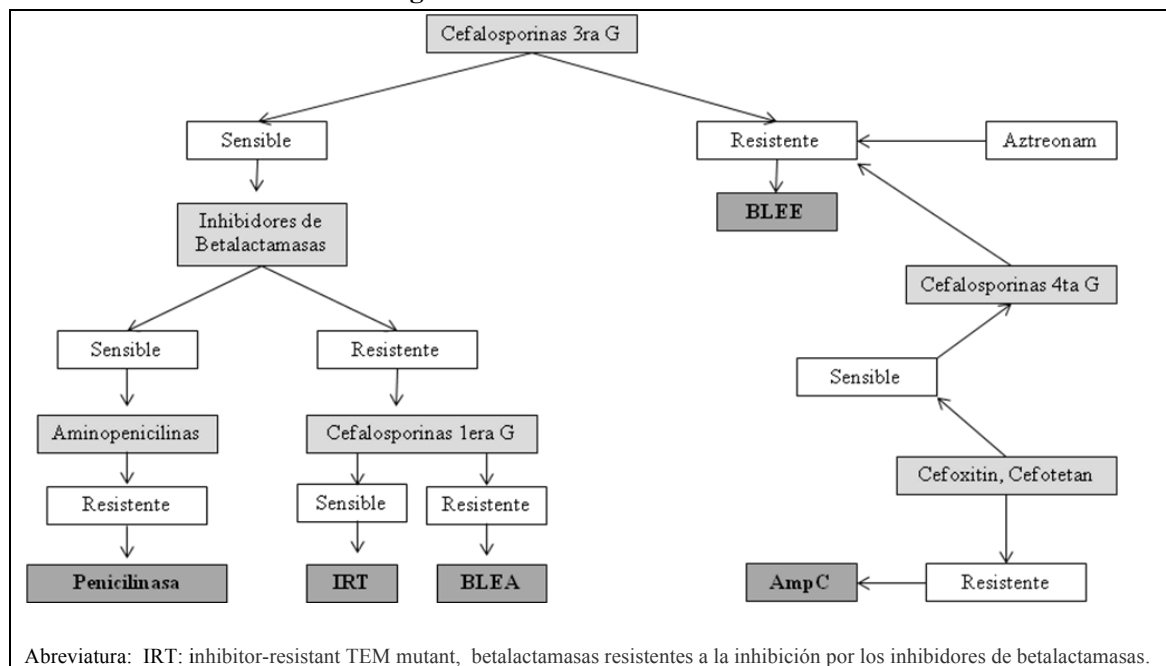
Betalactamasas cromosómicas:

Como ya se expuso no son inhibibles. La ausencia de bucle omega sella su perfil de actividad. No restringen el arribo de cefalosporinas, por lo tanto son cefalosporinasas, pero no son altamente eficientes. Conceden resistencia a cefalosporinas de segunda generación, y

dependiendo de su cantidad, también confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Su mecanismo de expresión está estrechamente ligado a la síntesis y reciclaje del peptidoglicán, que actúa a través de un *promotor* el cual en condiciones normales se encuentra inhibido. La ausencia de dicho promotor, frena la expresión de la betalactamasa, es lo que sucede con *E. coli*, quien a pesar de poseer el gen que la codifica, no es posible provocar su inducción.

En la figura 8 se esquematiza según el tipo de resistencia antibiótica a un subgrupo de betalactámico el tipo de betalactamasa presente.

Figura 8. Patrón de betalactamasas



Carbapenemasas

Las carbapenemasas se clasifican en dos grupos; serino betalactamasas: KpC, OXA, NMC, IMI, GES, SME y metalo betalactamasas: IMP, VIM, SPM, SPM, GIM, AIM, DIM, NDM-1

Estos grupos presentan características disímiles; las serinoenzimas son enzimas de la clase A o D de Ambler y tienen menor actividad hidrolítica que las metaloenzimas, no hidrolizan aztreonam, pueden ser inhibidas por inhibidores de betalactamasas ¹². La clase A, grupo 2f,

inhibidas por ácido clavulánico o tazobactam, la gran mayoría son cromosomales, pero algunas mediadas por plásmidos como KPC en *Klebsiella*. La clase D, grupo 2d, tipo OXAs, se detectó la primera en *Serratia marcescens*.

El reporte en 1996 en un hospital de Carolina del Norte de la primera cepa de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KpC), generó preocupación en el mundo científico, un brote en el año 2001 en hospitales de New York y New Jersey creó una alarma mayor, estas cepas posteriormente se diseminaron por 27 estados norteamericanos e incluso han sido reportadas en múltiples países latinoamericanos; Argentina, Bolivia, Colombia, Venezuela, Uruguay, Brasil, Puerto Rico y también en China, Israel y Francia ¹².

Las *metalobetalactamasas* pertenecen a la clase B de Ambler, y al grupo 3 de la clasificación de Bush, constituyen las carbapenemasas adquiridas de mayor relevancia clínica ya que tienen capacidad de hidrolizar a todos los antibióticos betalactámicos, excepto el aztreonam y no son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas, son dependientes de Zinc por ello guardan sensibilidad a EDTA, algunas son transferibles como IMP, VIM y GIM-1 ya que se encuentran en cassetes genéticos en integrones, hay reportes de diseminaciones locales de GIM, SIM, SPM contrario a la diseminación mundial de VIM, IMP de *P. aeruginosa* a enterobacterias. Se asocian a resistencia a sulfamidas y antisépticos además de aminoglucósidos.

En la primera década del 2000, comenzaron a aparecer reportes de la presencia de carbapenemasas MTB en el Sureste Asiático, Hong Kong y Singapur, incluso en Europa se aisló una cepa de *Acinetobacter baumannii* la primera variante IMP-2. Por su parte en América aumentaron los reportes de IMP en EE.UU, Canadá, y Brasil ³. La segunda familia de metalobetalactamasas, denominadas verona integron encoded metallo- β -lactamase (VIM-1) fue

aislada en 1999 simultáneamente de una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter sp* en Italia. La tercera familia denominada Sao Paulo metalobetalactamasa (SPM-1) fue aislada de una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* en Brasil ¹³.

Tanto las metaloenzimas como las serinoproteinasas son detectadas fundamentalmente en enterobacterias y bacilos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), creando una complejidad terapéutica, ya que aún no se ha determinado la antibioticoterapia de elección frente a dichas cepas ¹².

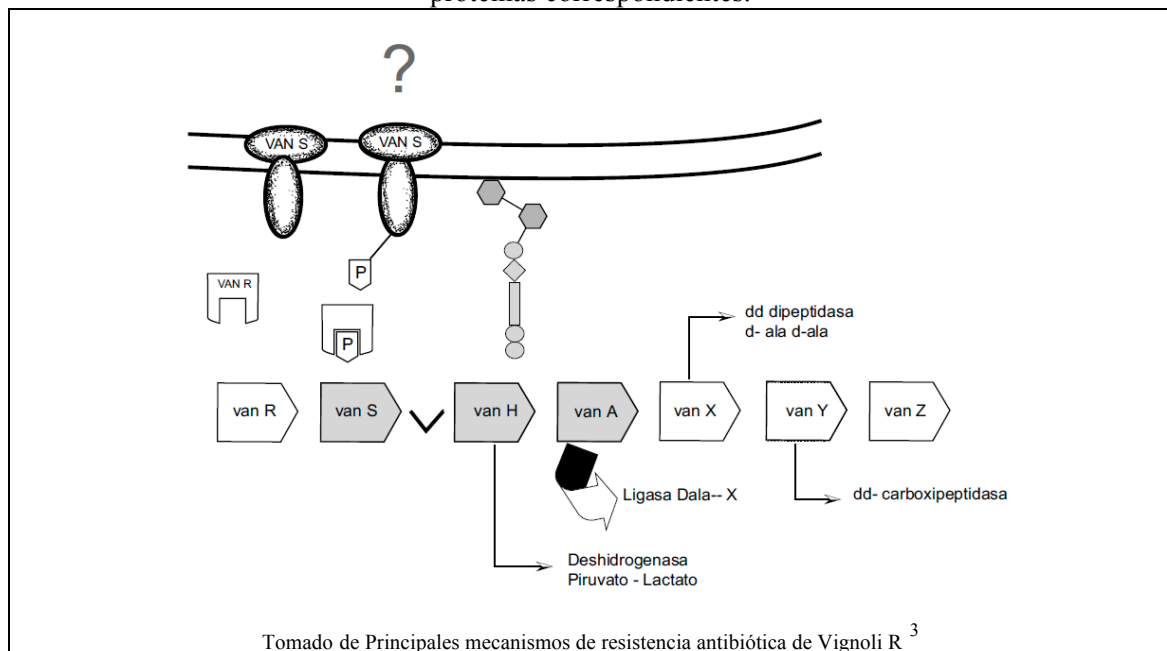
2.1.6 MECANISMOS DE RESISTENCIA A GLICOPÉPTIDOS

Este tipo de resistencia pertenece a *cambios* en el sitio blanco. El propósito es la síntesis de un peptidoglicano que presenta un pentapéptido. Si bien las resistencias a vancomicina y teicoplanina pueden estar relacionadas, no se vislumbra bien la resistencia a este último. Es un mecanismo inducible, que requiere la presencia de este antibiótico. Se conocen cinco fenotipos de resistencia, que corresponden a cinco grupos de genes distintos, denominados VanA a VanE. Se explica rápidamente el funcionamiento del sistema van A, por ser el más estudiado. Los otros fenotipos implican algunas variantes menores.

El mecanismo funciona mediante un sistema de traducción de señales de dos componentes: un péptido transmembrana denominado van S y un segundo mensajero llamado van R. Se desconoce cuál es el estímulo exacto, pero podría estar relacionado a la inactivación de las transpeptidasas y transglicosilasas. Por lo tanto la vancomicina actuaría de forma indirecta. VanR fosforilada tiene un dominio de unión al ADN, donde actúa como promotor del conjunto completo de genes del fenotipo Van A (figura 9). Son necesarias tres proteínas más relacionadas con otros tantos genes. Estos son vanA, vanH y vanX. El gen vanA codifica una ligasa alternativa a la que normalmente genera el dipéptido D ala-D ala. VanH genera D lactato a

partir de piruvato. Para que la sustitución del dipéptido sea efectiva, deben eliminarse los dipéptidos D ala-D ala. VanX codifica una dd dipeptidasa que cliva los dipéptidos D ala-D ala antes que se incorporen al precursor del peptidoglicán. Estos cinco genes vanS, vanR, vanA, vanH y vanX, son imprescindibles para la producción de la resistencia a vancomicina. Por último vanZ confiere resistencia a teicoplanina, por un mecanismo no dependiente de la modificación del pentapéptido, aún desconocido. La codificación de estos genes está asociada a un trasposón, y se la encuentra tanto en el cromosoma como en plásmidos³.

Figura 9. Organización de los genes responsables del genotipo Van A y funciones de las proteínas correspondientes.



2.1.7 MECANISMOS DE RESISTENCIA A QUINOLONAS E INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN DEL ADN

Se da por dos mecanismos, *por alteración del sitio blanco* y *por alteración de la permeabilidad*. Las **alteraciones del sitio blanco** se provocan por mutaciones espontáneas a nivel cromosómico; por alteración de una de las subunidades de la enzima A (la ADN girasa está constituida por dos

subunidades A y dos subunidades B). Estas enzimas mutadas tienen menor afinidad por el antibiótico. Es un fenómeno variable, independiente de la presencia de antibióticos. Pero la presión de selección ejercida por estos, favorece la diseminación y prevalencia de aquellas cepas más adaptadas al entorno que le impone el fármaco. Se ha descrito un mecanismo de resistencia plasmídico y transmisible, que consiste en la acción de una proteína producto del gen *qnr*.

Las **alteraciones de permeabilidad** incluyen la *modificación de expresión de porinas* y un *sistema de bombas de eflujo* que promueve la excreción del fármaco hacia el medio extracelular. Estas bombas descritas primero para gram positivos, también se hallan en gram negativos asociadas a porinas de la membrana externa, lo que genera un canal directo entre el citoplasma y el exterior, evitando el espacio periplásmico. La energía de activación depende de un contratransporte de protones, y como ya se ha dicho, constituyen un mecanismo inespecífico de multirresistencia, que incluye resistencia a tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol y quinolonas. Este sistema es habitualmente utilizado por las bacterias para la exportación de diversas sustancias como toxinas (por ejemplo hemolisinas) y sideróforos ⁴.

2.1.8 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

El más notable mecanismo de resistencia es la inactivación enzimática, seguido por la alteración de la permeabilidad y en tercer lugar, limitado a la estreptomicina y la espectinomicina, presentan una mutación puntual en el sitio de acción de estos agentes, la proteína de la subunidad 30s denominada proteína S12 ³.

Inactivación enzimática: Varias enzimas pueden inactivar estos antibióticos por acción a varios niveles. Así, pueden acetilar, adenilar o fosforilar, por intermedio de *acetiltransferasas*, *adeniltransferasas* y *fosfotransferasas*. Estas enzimas tienen un perfil diferente de aminoglucósidos sobre los que actúan, pero la presencia de más de una enzima dificulta este análisis, incluyendo la aparición de *enzimas* bifuncionales como las presentes en enterococos

que poseen actividad de acetil y fosforiltransferasas. Las enzimas pueden ser cromosómicas o plasmídicas y se expresan constitutivamente, es decir independientemente de la presencia del antibiótico. La inactivación enzimática se genera en el proceso de transporte del antibiótico hacia el interior de la célula para alcanzar el ribosoma. La resistencia a cada aminoglucósido es el resultado del balance entre dos velocidades: la de captación intracelular y la de inactivación enzimática. La velocidad de inactivación depende de la afinidad de la enzima por el antibiótico. En general la mayor incidencia de este tipo de resistencia se da en enterobacterias.

Alteraciones de la permeabilidad: Los aminoglucósidos ingresan a la bacteria por un mecanismo complejo que implica la adherencia a moléculas de carga negativa, como residuos del LPS, cabezas polares de fosfolípidos y proteínas aniónicas de membrana externa. Luego de esta adherencia se da la entrada al espacio periplásmico del agente. Al llegar a la membrana citoplásmica se produce el ingreso al citoplasma, por un sistema de transporte acoplado al gradiente protónico. Dicho gradiente depende de la actividad de las cadenas respiratorias aerobias, lo cual explica la inactividad de estos agentes frente a anaerobios. Precisamente las modificaciones de este gradiente electroquímico, dificultan la entrada del agente a la célula. Mutaciones cromosómicas espontáneas, precipitan las alteraciones de este potencial o de la cadena de electrones.

2.1.9 MECANISMOS DE RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

Se implican los grandes mecanismos ya mencionados. En bacilos gram negativos este fármaco no es muy activo, se observan *trastornos en la permeabilidad*. El mecanismo de eflujo activo ya ha sido mencionado y es mediado por plásmidos.

Dos tipos de *alteraciones del sitio blanco* pueden producir resistencia a macrólidos: la primera por mutaciones puntuales a nivel cromosómico de la proteína L15; y la segunda por inducción

de una enzima metilante que metila el ARNr 23s de la subunidad mayor, lo que altera la afinidad del receptor no solo por los macrólidos, sino también por lincomicinas y estreptograminas. Estos antibióticos son químicamente diferentes pero comparten mecanismos de acción y de resistencia, así como cierto espectro de acción. Este mecanismo puede encontrarse en plásmidos y transposones ².

También, se ha detectado *inactivación enzimática* por esterases o fosfotransferasas esencialmente en enterobacterias, aunque se desconoce su importancia clínica.

2.2 PROBLEMÁTICA DE LA EMERGENCIA DE RESISTENCIAS BACTERIANAS

2.2.1 PROBLEMÁTICA MUNDIAL

El último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el primero de carácter mundial acerca de la resistencia a los antimicrobianos, y en particular a los antibióticos reveló que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro y existe ya en todas las regiones del mundo logrando afectar a cualquier persona de cualquier edad en cualquier país. La resistencia es ya una gran amenaza para la salud pública ¹.

En su reciente informe anual sobre los riesgos globales, el Foro de Economía Mundial (WEF) llegó a la conclusión que "sin duda el más grande riesgo para la salud humana viene en forma de bacterias resistentes a antibióticos"¹⁴. Ya que vivimos en un mundo bacteriano en el que nunca seremos capaces de mantenernos por delante de la curva de mutación ¹⁵. La magnitud de la problemática mundial y el impacto de la resistencia antimicrobiana sobre la salud humana, sobre los costos en la atención de la salud y el golpe social en general siguen siendo ampliamente desconocidos. Se han intentado algunas estimaciones de los efectos económicos de la resistencia antimicrobiana, y los resultados son inquietantes. Por ejemplo, el costo anual para el sistema de salud de EE. UU se ha estimado en US \$ 21.000 a US \$ 34.000 millones, acompañado de más de 8 millones de días adicionales de hospitalización. Por ello sus alcances van más allá que el ámbito de salubridad al económico, proyectándose una caída del producto interno bruto (PIB) real entre el 0,4% al 1,6%, lo que se traduce en miles de millones de dólares

^{1, 14}.

En abril del 2015 la Sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas (ESCMID - European Society of Clinical and Infectious Diseases) en colaboración con el departamento regional europeo de la OMS, advierten que más de un millón de personas morirán en Europa por la ineficacia del tratamiento antibiótico entre el 2015 al 2025. Según las cifras del 2009, de 25.000 a 30.000 europeos aproximadamente murieron cada año a causa de la resistencia antibiótica, en vista de las nuevas epidemias infecciosas casi imposibles de tratar el ESCMID prevé un incremento significativo en la tasa actual de mortalidad anunciando que en el curso de los 10 próximos años la tasa anual podría llegar a los 50.000. La situación internacional es aun más crítica y el número anual de fallecimientos se aproxima podría ser de 10 millones entre 2015 a 2050 sobrepasando a patologías mortales como el cáncer, la diabetes y los accidentes de tránsito ¹⁶.

El informe, titulado *Antimicrobial resistance: global report on surveillance* (Resistencia a los antimicrobianos: informe mundial sobre la vigilancia), señala que la resistencia está afectando a diversos agentes infecciosos. Los datos son alarmante y describe la existencia de resistencia a los antibióticos, especialmente a los utilizados como «último recurso», en todas las regiones del mundo ¹.

Este informe recalca que la resistencia a los carbapenémicos, el último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae* se ha extendido a todas las regiones del mundo. Esta bacteria es una importante causa de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Esta resistencia provoca que en algunos países los carbapenémicos ya no sean eficaces en más de la mitad de las personas con infecciones por *K. pneumoniae*.

La resistencia a las fluoroquinolonas, uno de los fármacos antibacterianos más empleados en el tratamiento de las infecciones urinarias por *Escherichia coli*, está muy extendida. En los años ochenta, cuando surgieron estos fármacos, la resistencia a ellos era prácticamente inexistente. Hoy día hay países de muchas partes del mundo donde este tratamiento es ineficaz en más de la mitad de los pacientes.

En Austria, Australia, Canadá, Eslovenia, Francia, Japón, Noruega, el Reino Unido, Sudáfrica y Suecia se ha confirmado el fracaso terapéutico de la gonorrea con cefalosporinas de tercera generación, el último recurso terapéutico en estos casos. La resistencia a los antibióticos extiende la duración de las enfermedades e incrementa el riesgo de fallecimiento. Por ejemplo, se calcula que las personas infectadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina poseen una probabilidad de morir en un 64% mayor que las infectadas por cepas no resistentes. Además la resistencia aumenta el costo de la atención sanitaria, ya que incrementa la estancia hospitalaria y requiere más cuidados intensivos ¹.

2.2.2 PROBLEMÁTICA SECTORIAL

Región de Europa

En la región se reporta una amplia resistencia de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación. En algunos sectores, hasta un 60% de las infecciones por *S. aureus* son resistentes a la meticilina, lo cual indica que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona. Aunque la mayoría de los países de la Unión Europea tienen sistemas nacionales e internacionales bien establecidos de seguimiento de la resistencia a los antibióticos, en otros países de la región es urgente reforzar o crear esos sistemas. La Oficina Regional de la OMS para Europa y sus asociados están prestando apoyo a estos países mediante la creación de la Red de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos en Asia Central y Europa Oriental (CAESAR), cuyo objetivo es establecer una red de sistemas nacionales de seguimiento de la

resistencia a los antibióticos en todos los países de la Región, para que los datos se recopilen de forma uniformizada y la información sea comparable ¹⁶.

Francia

El reporte del consejo científico de ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques) presenta un análisis sobre la evolución de las resistencias antibióticas en infecciones documentadas. En bacteriemias a *S. aureus* el porcentaje de cepas sensibles a meticilina aun son altas incluyendo cepas nosocomiales. Por ejemplo el porcentaje de *SARM* en el grupo de hemocultivos positivos a *S. aureus* fue del 17% en 2013 siendo la más baja desde que se inicio la vigilancia (1997). El porcentaje global de *SARM* entre las especies de *S. aureus* es homogénea en los hospitales franceses de 15 a 21% según datos del 2013 en cualquier tipo de muestra clínica, donde varían los porcentajes es en función del tipo de hospitalización (13% servicios de corta estancia, 44% servicios de larga estancia), una disminución muy significativa en servicios de cuidados intensivos que han pasado del 55% de *SARM* en 1993 al 14% en 2010. Globalmente la evolución de *SARM* en los hospitales franceses muestra una reducción sobre todo en servicios de corta estancia y de cuidados intensivos.

En bacteriemias a *E. coli* la principal especie bacteriana responsable de infecciones comunitarias y nosocomiales, la sensibilidad continua disminuyendo a importantes antibióticos, la sensibilidad a ampicilina varia de 39 a 48%, el porcentaje de cepas sensible a ciprofloxacina en 2013 es de 80 a 84%, siendo las cifras más bajas observadas en los últimos 10 años. Las cepas bacteriémicas de *E. coli productoras de BLEE* están entre el 8,5 al 12,1% siendo 10 veces más altas que hace 10 años. En 2013 la mitad de todas las BLEE provienen de *E. coli* contra menos del 10 % en 1995, el porcentaje total de *E. coli productoras de BLEE* es cercano al 7% contra 0,2% del 2002, lo contrario se ha observado con *Enterobacter aerogenes* con disminución en la producción de *cepas con BLEE* yendo de un 56% en 2000 a representar el 2%

en 2013. Esto sobrepasa el riesgo de *SARM* e incita a implementar procedimientos de vigilancia y control más específicos ¹⁷.

Región de las Américas

La Organización Panamericana de la Salud, que actúa como Oficina Regional de la OMS para las Américas, coordina la recopilación de datos sobre la resistencia a los antibióticos en los hospitales y laboratorios de 21 países de la Región. Los datos del informe muestran que en las Américas hay una elevada resistencia de *E. coli* a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluoroquinolonas, dos clases importantes y muy utilizadas de fármacos antibacterianos. La resistencia de *K. pneumoniae* a las cefalosporinas de tercera generación también es elevada y generalizada. En algunos entornos, hasta un 90% de las infecciones por *S. aureus* son resistentes a la meticilina, lo cual significa que el tratamiento con los antibióticos habituales no funciona ¹.

Los carbapenémicos han sido la principal terapéutica frente a las infecciones graves por microorganismos *gram negativos* multirresistentes, la aparición e incremento de las carbapenemasas pone en peligro la efectividad de esta familia de antibióticos, según el reporte global y el reporte de SENTRY, las tasas de Latinoamérica son más elevadas que las de EE.UU y Europa ¹.

Ecuador

Los datos nacionales son socializados por el INSPI, provienen de la red nacional de vigilancia conformado por 13 hospitales en su mayoría públicos, cuyos datos aun requieren mayor fortalecimiento en el número de aislamientos obtenidos. En el registro 2016 se observa que los aislamientos de *SARM* en el ambiente comunitario fueron de un 30,8%, en el área hospitalaria de un 44% y en área de cuidados críticos del 29,6%. Se observa que la resistencia de

Enterococcus faecalis a ampicilina es del 6% y a vancomicina del 2,7%, es esperado que *Enterococcus faecium* muestre mayor grado de resistencia a ampicilina pero este es extremo siendo del 82% y a vancomicina del 8,3%.

Para *Acinetobacter baumannii complex* se reporta resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación de 35 y 67% respectivamente, a imipenem del 58%, a meropenem del 64,8%, a fluoroquinolonas del 66%, a amikacina y gentamicina de 68 y 34% respectivamente, datos alarmantes es la resistencia a ciertos antibióticos con uso limitado como última barrera a los cuales esta bacteria muestra ya resistencia como es el caso de colistin del 4% y a tigeciclina del 47%.

Se evidencia que *Pseudomona aeruginosa* presenta un 20% resistencia a cefalosporinas de tercera generación, 31% a imipenem, 31% a fluoroquinolona y 6% fueron resistentes a colistin. El 50% de los aislamientos de *Escherichia coli* fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, un 60% a fluoroquinolonas y el 0,3% a carbapenémicos. *Klebsiella pneumoniae* mostro que 75% de los aislamientos son resistentes a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, 38% a fluoroquinolonas, 38% a carbapenémicos pero 10% a ampicilina sulbactam¹⁸.

2.2.3 PROBLEMÁTICA ECOLÓGICA

La repercusión ecológica del uso de los antibióticos es múltiple e influye tanto al individuo, como a nivel social mediante varios mecanismos etiopatogénicos. Los microorganismos y los animales multicelulares han participado en un proceso co-evolucionista durante cientos de millones de años¹⁹. Esta carrera ha refinado nuestro sistema inmunológico, y generado el

establecimiento de la flora normal altamente beneficiosa, esto provoca la adaptación notable del hombre a los microorganismos y viceversa. El proceso de selección natural asegura que si una sustancia afecta la probabilidad de supervivencia de un organismo, los que mejor puedan reproducirse y prosperar en presencia de la sustancia se propagarán, aumentarán su prevalencia y se volverán más dominantes en la población microbiana con el tiempo. La competencia química entre microorganismos se ha producido durante cientos de millones de años y ha dado lugar a la producción de compuestos antimicrobianos mucho antes de que los seres humanos caminaran por la tierra generando una maquinaria genética para resistir los efectos de los antibióticos mucho antes de que Domagk y Fleming aislaran las moléculas antibióticas. Muchos de estos genes pueden ser transferidos horizontalmente entre especies ¹⁵.

Se debe considerar el tiempo evolutivo que han sobrevivido las bacterias en nuestro planeta generando resistencias "naturales" a ciertas moléculas antibióticas y como en estos billones de años han estado expuestas a antibióticos hacia los cuales desarrollaron mecanismos de defensa contra cada objetivo bioquímico, se han descubierto resistencias antibióticas de amplio espectro en bacterias encontradas en cavernas aisladas de la superficie del planeta durante 4 millones de años demostrando que la resistencia a los antibióticos ya existe ampliamente difundida en la naturaleza, inclusive hacia los medicamentos que todavía no hemos inventado ^{15,20}.

2.2.4 INFLUENCIA DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA.

La metáfora "tragedia de los comunes" describe un acontecimiento en el cual los individuos que actúan localmente para beneficiarse a sí mismos contribuyen inadvertidamente a la catástrofe en el nivel ecológico¹⁹. De hecho, esta metáfora es aplicable al uso antimicrobiano, el médico o paciente que intenta beneficiarse de la terapia antibiótica probablemente no considera la inminente catástrofe de la antibiótico resistencia. Las prescripciones colectivas constituyen un problema ecológico que puede reducir el éxito de la terapia futura.

Los estudios ecológicos, que miden tanto la resistencia antibiótica como el uso de los antimicrobianos a nivel poblacional, demuestran que la distribución espacial y temporal de la resistencia está fuertemente asociada con la tasa de uso de clases específicas de antibióticos en poblaciones humanas. Estos estudios muestran una clara asociación entre el uso de penicilinas, macrólidos y fluoroquinolonas con la resistencia a fármacos en patógenos humanos comunes como *Streptococcus pneumoniae* y entre el uso de fluoroquinolonas y su resistencia en *Escherichia coli* ¹⁹.

La mayoría de las bacterias son ecuanimes o beneficiosas desde el punto de vista de nuestra salud. Incluso aquellas con potencial para ser patógenos no siempre causan enfermedades. Sin embargo, todas las bacterias son capaces de mutar o adquirir nuevo material genético. Si la modificación genética resultante es fuertemente favorecida por la abundante presencia de antimicrobianos, nuestra capacidad para tratar la enfermedad se verá afectada. En realidad, el propósito de la terapia antimicrobiana es rara vez, o nunca, la completa erradicación o eliminación de los microorganismos del paciente o de su entorno. Debido a que estamos destinados a coexistir con ellos, el propósito de la terapia antimicrobiana debe considerarse de manera más apropiada y realista como la prevención o la modificación favorable del curso de la enfermedad infecciosa.

Si bien la resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural, ésta se ha acelerado por décadas de mercadeo sin restricciones de la industria farmacéutica, estimulando el uso excesivo y mal uso de antibióticos en la medicina humana, la producción industrial de alimentos de origen animal y en los sectores de procesamiento de alimentos. En algunas infecciones, la resistencia ya ha alcanzado niveles críticos. La inadecuada regulación y control de la venta y el uso de antibióticos en animales y en seres humanos, además los incentivos económicos para los prescriptores y dispensadores, han sido un factor de peso que nos ha llevado a esta crisis²¹.

El uso inadecuado de antibióticos es generado también por malentendidos socialmente muy extendidos, al no diferenciar entre infecciones bacterianas y virales, y por un miedo generalizado a las bacterias basado en falsa información. Es fundamental promover la conciencia sobre lo importantes que son las bacterias para todas las formas de vida, con el fin de utilizar antibióticos sólo cuando se deba afrontar a la pequeña fracción de bacterias que, en determinadas situaciones, pueden enfermarnos ²¹.

Las organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de Sanidad Animal, no han ejercido un liderazgo efectivo en la gestión y el uso responsable de los antibióticos. Los organismos nacionales encargados de establecer las normas alimentarias y de regular los productos farmacéuticos, no han logrado controlar efectivamente el uso de antibióticos en los seres humanos y en los animales. Los sistemas de información para monitorizar la resistencia bacteriana y el uso de antibióticos son muy elementales. Los nuevos acuerdos de comercio e inversión amenazan con promulgar los intereses comerciales por encima de la salud pública y la protección del consumidor, minando el control efectivo del uso de antibióticos y la resistencia ²¹.

2.1.5 INFLUENCIA DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA VETERINARIA.

Aunque el uso y abuso médico contribuyen enormemente al problema, también es importante su uso en el sector veterinario. A pesar que hace décadas se confirmó que el uso veterinario de antibióticos genera resistencias bacterianas las cuales se pueden transmitir a los humanos, en numerosos países se ha retrasado o impedido la implementación de medidas efectivas para reducir el uso innecesario de antibióticos en los animales. La OMS ya advirtió en el 2002 que la

cantidad de sustancias antimicrobianas administradas a los animales destinados a la alimentación es el doble o más de la que se administra a los humanos²². Gran parte de esta cantidad es para fines no terapéuticos, lo cual se podría evitar mejorando el trato dado a los animales y las condiciones de las granjas. La diferencia en los términos que se ha aplicado a los diferentes usos de antibióticos en la ganadería es muy importante:

- **Terapéutico.** Es la administración de antibióticos a individuos o grupos de animales como respuesta a enfermedades clínicas, diagnosticadas y documentadas profesionalmente, en dosis suficientes como para tratar la enfermedad.
- **No terapéutico.** El uso de un fármaco antimicrobiano incorporado al agua o a la comida, en ausencia de cualquier signo clínico de enfermedad o exposición conocida en el animal, con la intención de promover el crecimiento, la eficiencia de los alimentos, el engorde, la prevención rutinaria de enfermedades u otros propósitos habituales.
- **Profiláctico:** La administración de antibióticos, durante lapsos breves y en dosis terapéuticas, antes de la exposición a un agente infeccioso o después de tal exposición, sin que aún se hayan manifestado signos clínicos de la enfermedad.
- **Promotores de crecimiento antimicrobianos.** Los antibióticos añadidos a los piensos destinados a los animales para consumo humano para mejorar la tasa de crecimiento y el rendimiento de la producción pueden incidir en la reducción del número de bacterias, tanto beneficiosas como patogénicas en el tracto intestinal ²³.

En EEUU, The Union of Concerned Scientists ha estimado que el 70% de todos los antibióticos utilizados en el país son para fines no terapéuticos en animales²⁴. Alrededor de la mitad de las sustancias antimicrobianas administradas a los animales con finalidad "no terapéutica" están estrechamente relacionadas con importantes antibióticos de uso en humanos, incluyendo penicilina, macrólidos, cefalosporinas, y hasta estreptograminas y aminoglucósidos²³.

Desde 1960, diversos estudios han documentado el desarrollo de resistencias en las bacterias entéricas de los animales alimentados con antibióticos. Estos hallazgos generaron la formación de comisiones en los EEUU y Gran Bretaña para estudiar el uso de antibióticos en animales. En 1969, Gran Bretaña estableció la Comisión Swann para fijar recomendaciones sobre el uso de antibióticos en animales de granja. Se diferenció el uso de antibióticos en animales como "alimento" o con fines "terapéuticos". La comisión recomendó que los antibióticos utilizados en los piensos no debían incluir fármacos de uso terapéutico. Los antibióticos terapéuticos deben adquirirse sólo con receta médica²⁵.

En 1970, el Grupo de Trabajo de la Food and Drug Administration de EEUU (US FDA) publicó sobre el uso de antibióticos en los piensos para animales, que determinó:

- El uso de cantidades subterapéuticas de sustancias antimicrobianas favorece la selección y el desarrollo de bacterias resistentes.
- Los animales que reciben tratamiento antimicrobiano son reservorios de patógenos resistentes a los antibióticos, capaces de producir enfermedades humanas.
- Debido al uso de sustancias antimicrobianas ha incrementado el predominio de bacterias multirresistentes en los animales
- Las bacterias resistentes están presentes en la carne y en los productos cárnicos.
- Ha habido un aumento en los seres humanos de bacterias resistentes a las sustancias antimicrobianas²⁶.

En 1977, la FDA propuso retirar la autorización para el uso subterapéutico de la penicilina y las tetraciclinas en los piensos para animales, debido a su importancia en la medicina humana. Los contrarios a esta propuesta alegaron falta de evidencias epidemiológicas que demostrasen que

las bacterias de origen animal resistentes a los fármacos se transmitían frecuentemente a los humanos, causando enfermedades graves. En un intento por resolver la controversia, en 1979, la FDA delegó a la Academia Nacional de las Ciencias de los EEUU (NAS) estudiar el asunto. Desgraciadamente, el estudio del NAS no pudo resolver esta controversia, debido a que los datos entonces disponibles eran insuficientes²⁵.

Cuatro años más tarde, el Consejo de Defensa de los Recursos Naturales (NRDC) solicitó formalmente al Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) que suspendiese inmediatamente la autorización para el uso subterapéutico de la penicilina y las tetraciclinas en los animales destinados a la alimentación. En noviembre de 1985, el HHS denegó la petición del NRDC con el argumento de que no se había demostrado un peligro inminente²⁵.

A mediados de los años setenta, la Unión Europea (UE) adoptó medidas para prevenir el uso de antibióticos de importancia médica como impulsores de crecimiento. Las regulaciones no incluían disposiciones para restringir aquellos antibióticos que no se consideraban médicamente importantes, pero que estaban relacionados con antibióticos humanos recientemente introducidos²³. Este fallo provocó numerosos experimentos que han demostrado el significativo papel que tienen los reservorios animales en el desarrollo de infecciones resistentes a los antibióticos en los humanos.

La resistencia en los patógenos entéricos, como en la *Salmonella entérica*, el *Enterococcus faecium* y el *Campylobacter*, ha sido el tema central de la mayoría de las investigaciones y estudios de salud pública sobre el impacto del uso veterinario de sustancias antimicrobianas en los EEUU. Actualmente, están apareciendo evidencias de que los animales destinados a la alimentación actúan como reservorios de patógenos resistentes que causan un amplio abanico de

enfermedades, más allá de la gastroenteritis. Existen evidencias de que los animales para el consumo humano pueden actuar como reservorio de infecciones *E. coli* (*ExPEC*) resistentes, que luego se transmiten a través de la comida ³⁶. Dado que el caso de la *toxina Shiga producida por E. coli* demuestra que los alimentos pueden ser una fuente de infecciones patógenas de *E. coli* en los humanos, es también probable que otros *E. coli* con diferentes genes problemáticos puedan transmitirse por la cadena alimentaria ²⁷.

Las enfermedades tradicionalmente provocadas por *estafilococos* transmitidos por los alimentos se generan cuando la bacteria genera toxinas en la comida antes que esta sea consumida. Puesto que las toxinas están en los alimentos, los fármacos antimicrobianos no aportan ningún beneficio. Estudios recientes confirman que los animales para el consumo humano y los alimentos también pueden ser una fuente de *Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina* que ocasionan infecciones de la piel, neumonía e infecciones en el torrente sanguíneo. El vínculo entre la crianza de cerdos y el *SARM* fue establecido por vez primera en 2004, cuando en los Países Bajos, durante una exploración rutinaria antes de una intervención quirúrgica, se encontró que una niña de seis meses era portadora de la bacteria ²⁸. Debido a que esta bacteria es muy poco frecuente en los Países Bajos, el hospital buscó su origen y lo encontró en los cerdos de la familia de la niña. Se ha encontrado el *SARM* en las granjas porcinas de EEUU y Canadá; en EEUU, el 45% de los manipuladores de cerdos son portadores de la bacteria, siendo 30 veces superior a lo considerado normal en EEUU. Se ha encontrado *SARM* en todos los tipos de productos cárnicos ²⁹. Otros patógenos resistentes responsables de graves enfermedades humanas y que han sido hallados en granjas y en carnes incluyen el *Clostridium difficile* y la *Klebsiella pneumoniae*.

Mientras el número de potenciales patógenos transmitidos por los alimentos va en aumento, varios investigadores prominentes están planteando que es un error centrarse en los patógenos. Las bacterias no infecciosas interdependientes son mucho más numerosas dentro del cuerpo, pero también conllevan el potencial de hacer daño, en el caso de que transfieran genes resistentes a la bacteria patógena ³⁰. Un grupo de investigadores, al analizar el papel de la producción animal y la propagación de las resistencias, concluyó que las políticas públicas son limitadas debido a que se centran en la resistencia a antimicrobianos específicos en los patógenos de importancia clínica, en lugar de prestar atención a los reservorios de genes resistentes que pueden fluir a través del ecosistema microbiano ³⁰.

2.3 TEORIAS Y EXPERIENCIAS PARA LIMITAR LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Las prácticas habituales en el control de infecciones como la administración de antibióticos, y el desarrollo de nuevos antibióticos son las piedras angulares de la lucha contra las resistencias y debe ser continuado. Pero el informe del Foro mundial de Economía (WEF) remarca el hecho que la resistencia a los antibióticos y el colapso de la búsqueda de nuevas líneas antibióticas empeoran a pesar de los esfuerzos en estos frentes. Es necesario desarrollar contramedidas con efectos duraderos, nuevas ideas que complementen los métodos tradicionales ¹⁴.

Las prometedoras futuras estrategias para combatir la resistencia se pueden dividir en cinco categorías, cada una de las cuales requiere una inversión social adicional en investigación básica y aplicada, y acciones políticas. ¹⁵

1. Prevención de infección y resistencia.
 - Salas de hospital "autolimpiables", mediante la aplicación automática de desinfectante a través de nebulización, vapor, radiación, etc.
 - Nuevos sistemas de administración de fármacos para reemplazar los catéteres intravenosos, tecnología de tejido regenerativo para reemplazar prótesis, estrategias superiores de ventilación no invasiva.
 - Mejoría de la salud poblacional y los sistemas de atención médica para reducir los ingresos a hospitales y a centros de enfermería especializada.
 - Vacunas para prevenir infecciones bacterianas resistentes.
2. Reforzar el arsenal antibiótico al alinear los enfoques económicos y normativos.

- Contratos gubernamentales o subvenciones sin fines de lucro para sufragar los costos iniciales para investigación y desarrollo de nuevos antibióticos.
3. Preservar los antibióticos disponibles, disminuyendo la resistencia.
- Informe público de datos sobre el uso de antibióticos como base para las evaluaciones comparativas y el reembolso.
 - Desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido y biomarcadores para permitir el uso apropiado de antibióticos.
 - Nuevas estrategias para el tratamiento de residuos; la degradación química o biológica de los antibióticos en los desechos.
 - Estudios para definir cursos más cortos y efectivos de antibióticos para tratamiento de infecciones.
 - Eliminación del uso de antibióticos para promover el crecimiento del ganado.
4. Desarrollar tratamientos de ataque a microorganismos con un disminuido potencial para impulsar la resistencia.
- Terapias inmunológicas, como la infusión de anticuerpos monoclonales y glóbulos blancos que maten directamente dichos microorganismos.
 - Antibióticos o agentes biológicos que no maten las bacterias sino que alteren su capacidad de desencadenar inflamación o causar enfermedades.
5. Desarrollar tratamientos que ataquen blancos del huésped en lugar de blancos microbianos para evitar la presión selectiva que impulsa la resistencia.
- Moderación directa de la inflamación del huésped en respuesta a la infección (por ejemplo, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas del receptor PAMP).

- Secuestro de nutrientes del huésped para prevenir el acceso microbiano a nutrientes.
- Probióticos que compitan con el crecimiento microbiano.

Estas intervenciones pretenden en primer lugar prevenir infecciones, fomentar nuevos modelos económicos que estimulen la inversión en tratamientos anti infecciosos, frenar la propagación de resistencias para prolongar la vida útil de los antibióticos, descubrir nuevas formas de atacar directamente microorganismos de una manera que no impulse la resistencia, o para alterar las interacciones microbio-huésped con el fin de modificar la enfermedad sin atacar directamente a los agentes infecciosos ¹⁵.

2.3.1 PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS A NIVEL HOSPITALARIO.

Con medidas eficaces, más de medio millón de resistencias antibióticas de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria podría prevenirse en un plazo de cinco años. Existen modelos a gran y pequeña escala enfocados en una atención médica interconectada multidisciplinaria para interrumpir la transmisión, los cuales son más eficaces que los esfuerzos históricos basados en estrategias independientes o aisladas de cada hospital. Las más importantes han sido las estrategias que surgen como directrices nacionales para la administración de antibióticos y coordina su implementación en todos los centros de atención³¹. Kollef analiza como una intervención independiente tiene un valor limitado para frenar la antibioco-resistencia, y más bien las estrategias que articulan varias intervenciones incluyendo la heterogeneidad de antibióticos, cursos más cortos de tratamiento, el estrechamiento o desescalada del espectro antibiótico en base a los resultados de los cultivos tiene mayor probabilidad de éxito³².

Desde inicio de los 2000, Francia impulsó una política para frenar la antibióticoresistencia; algunas directrices han sido implementadas fuera del ámbito de la salud humana, complementándose con el ámbito veterinario y medio ambiental, pero ha sido necesario ir más lejos intensificando el accionar y reforzando la coordinación intersectorial. Ante la demanda del primer ministro francés, el primer comité interministerial para la salud está consagrado en preparar y adoptar una ruta gubernamental para frenar la antibióticoresistencia. Cuyo objetivo es mejorar el consumo de los antibióticos contribuyendo a disminuir su consumo tanto en la comunidad como en área hospitalaria. Entre 2002 y 2012 este consumo bajo en un 9%, dando paso a un nuevo plan nacional de alerta sobre los antimicrobianos entre 2011 y 2016 cuya perspectiva es movilizar en conjunto a todos los actores implicados en el ciclo de vida de los antimicrobianos la población, los pacientes y sus cercanos, los prescriptores comunitarios, los encargados de cuidado médico, establecimientos de salud, los organismos encargados de definir los programas de formación de los profesionales de la salud, investigadores, laboratorios farmacéuticos, expertos, agencias regionales de salud, etc.

Las trece medidas adoptadas por el ministerio de asuntos sociales y de salud para frenar la antibióticoresistencia son³³:

Sensibilización y comunicación a través de grandes medios públicos y profesionales de la salud.

1. Lanzar el primer programa nacional intersectorial de sensibilización para la prevención de la antibióticoresistencia.
2. Mejorar el acceso a la información y el compromiso de los ciudadanos en favor de frenar la antibióticoresistencia.

Formación de profesionales de la salud sobre el buen uso de los antibióticos.

3. Aportar una guía para la justa prescripción de los medicamentos a los profesionales de salud humana y animal.
4. Incitar a los profesionales de la salud para una justa prescripción reforzando su formación.

5. Fomentar el buen uso de los antibióticos.
6. Mejorar la adopción por los profesionales y el público de las medidas de prevención eficaces en salud humana y animal. Búsqueda e innovación para generar mecanismos que frenen la antibioticoresistencia.
7. Estructurar y coordinar los esfuerzos para la búsqueda, el desarrollo e innovación sobre la antibioticoresistencia y sus consecuencias.
8. Unificar el apoyo para la búsqueda y la innovación reforzando la participación público - privada.
9. Valorar y preservar los productos que contribuyen para frenar la antibioticoresistencia. Medir y vigilar la antibioticoresistencia.
10. Mejorar la legibilidad de la política nacional de vigilancia de la antibioticoresistencia, el consumo de antibióticos y sus resultados.
11. Desarrollo de nuevos indicadores e instrumentos de vigilancia para un mejor uso de las bases de datos. Gobernabilidad y una política intersectorial para frenar la antibioticoresistencia.
12. Reforzar la coordinación interministerial para frenar la antibioticoresistencia.
13. Coordinar las acciones nacionales con los programa europeos e internacionales con el fin de consolidar el hilo conductor de Francia en la lucha contra la antibioticoresistencia³³.

En Francia a nivel hospitalario es obligatorio la implementación de comités multidisciplinares de prescripción antibiótica y control de resistencias. El principal objetivo es reducir el consumo de antibióticos en 25% hasta el 2018 y disminuir las consecuencias sanitarias de la antibioticoresistencia.

Los tres ejes de la estrategia para la adecuada utilización de los antimicrobianos son ³⁴:

1. *Mejorar la eficacia del cuidado de los pacientes:* Para que los cuidados sean eficaces, los profesionales deben tener a su disposición las herramientas que le permitan realizar una buena elección recibiendo una formación específica sobre las infecciones bacterianas, la utilización de los antimicrobianos, y el fenómeno de resistencias. El paciente debe estar convencido en el profesionalismo del equipo médico y de las soluciones que se le propone. Este eje requiere de tres medidas:
 - Mejorar las directrices de cuidados de los pacientes y los antimicrobianos
 - Informar y formar los profesionales de salud
 - Sensibilizar a la población sobre los beneficios de un equipo de cuidado de salud organizado
2. Preservar la eficacia de los antimicrobianos, es necesario actuar específicamente en la preservación de la eficacia de los antimicrobianos, se debe identificar y definir las amenazas que se presentan en contra de este objetivo, este eje requiere:
 - Reforzar la vigilancia del consumo y de las resistencias.
 - Reducir la presión de selección de los agentes antimicrobianos y prevenir la difusión de las bacterias multiresistentes.
 - Reportar el expendio de los antimicrobianos.
3. Promover la investigación; este eje asegura la disponibilidad de un panel de antimicrobianos eficaces, frenando lo más posible la multiplicación de las situaciones que pueden conducir al fracaso terapéutico, requiere como medidas:
 - Definir las prioridades en los objetivos de las investigaciones.

La experiencia francesa es percibida como ejemplar en la región europea y es regularmente evocada en la literatura científica. Francia es parte de los países europeos en los cuales la movilización política por el control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos es de las más activas.

La OMS recién en mayo del 2015 invita a ejecutar un plan de acción para combatir la resistencia a los antimicrobianos a cada país llamado "Antibióticos: manéjalos con cuidado" ³⁵. Previamente la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA), desde el 2007 publicó guías en las que cataloga como necesario y urgente que todos los hospitales desarrollen un programa institucional para la administración de antimicrobianos llamado Antimicrobial Stewardship (ASPs) apoyado por la Sociedad Epidemiología de Norteamérica (SHEA), en español esta estrategia se podría traducir como Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA), cuyos objetivos genéricos son³⁶:

1. Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones.
2. Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias).
3. Garantizar la utilización de tratamientos costo- eficaces.

En general los beneficios esperados tras la implementación de un PROA son los siguientes³⁶:

- Reducir de un 20 a 50% el uso de antimicrobianos.
- Reducción significativa de los costos, variable de acuerdo con el país y programa.
- Minimizar los efectos adversos de las drogas.
- Reducción de infecciones por *Clostridium difficile*.
- Reducir las infecciones asociadas al cuidado de la salud, debido al acortamiento de la internación.
- Minimizar las interacciones medicamentosas.
- Disminución de la resistencia antimicrobiana.

Las estrategias recomendadas a ser adoptadas en PROA son³⁶:

- La creación de guías para el uso de antimicrobianos.

- Educación inicial individual o grupal de clínicos seguida de educación continua.
- Restringir la entrega de antimicrobianos seleccionados solo para indicaciones aprobadas.
- Revisión diaria de antimicrobianos seleccionados para evaluar idoneidad.
- Contactar a quienes prescriben y recomendar terapia alternativa.
- Uso de tecnologías de la información para implementar las estrategias previas.
- Comité de antimicrobianos para crear lineamientos en sistemas computarizados.

Los principales indicadores a evaluar en un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) son:

Según la estrategias de medición implementada

- ✓ Dosis Diaria Definida (DDD)
- ✓ Días de Tratamiento (DDT)
- ✓ Gastos en antimicrobianos por paciente
- ✓ Gastos por DDD consumida
- ✓ DDD inapropiadas
- ✓ Adherencia a guías clínicas
- ✓ Desescalamiento
- ✓ Rotación a vía oral
- ✓ Duración de tratamiento
- ✓ Profilaxis pre-quirúrgica dentro de los 60 minutos

- ✓ Profilaxis quirúrgica suspendida dentro de las 24 horas post-operatorias.

Los resultados esperados:

- ✓ Mortalidad hospitalaria
- ✓ Tiempo promedio de internación
- ✓ Readmisión hospitalaria de causa infecciosa a 30 días
- ✓ Infección por microorganismos resistentes a múltiples medicamentos
- ✓ Infección por *Clostridium difficile*

El *comité para manejo de antimicrobianos* es un equipo multidisciplinario compuesto por infectólogos y/o médicos con formación en antimicrobianos, farmacéutico, microbiólogo clínico, higienista, epidemiólogo hospitalario, técnico en informática, en colaboración del área administrativa, y con apoyo del programa de seguridad del paciente³⁶.

2.3.2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

El *tratamiento antibiótico empírico* es aquel que se inicia antes de disponer de información completa y/o definitiva sobre la infección que se desea tratar y es, por tanto, un tratamiento de probabilidad³⁷. Existen circunstancias fundamentales en las que existe indicación para iniciar tratamiento antimicrobiano empírico:

- Cuando el diagnóstico clínico es suficientemente específico de una infección bacteriana/fúngica, que se benefician de tratamiento antimicrobiano.
- Cuando existe incertidumbre diagnóstica, pero un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se asocia a un peor pronóstico como sepsis grave/shock séptico (o sospecha razonable), neutropenia febril, fiebre en paciente esplenectomizado.

Dentro de las estrategias fundamentales de los PROA está *la adaptación de guías de tratamiento* empírico y profilaxis quirúrgica de acuerdo a los perfiles microbiológicos de cada institución, el asesoramiento telefónico por infectólogo o microbiólogo y/o visita conjunta a los pacientes entre los dos especialistas. El conocimiento de las tendencias de resistencia que proporciona regularmente el laboratorio permitirá planear el uso de ciertos antibióticos para disminuir la presión selectiva. Aunque se ha reportado que la disminución del uso de un antimicrobiano, en un contexto donde existe ya el mecanismo de resistencia específico para este antibiótico como el uso de ceftriaxona y la selección de BLEE, se asocia a una reducción en las tasas de resistencia al mismo; pero como ya se comentó previamente de este tema por los estudios desarrollados por Kollef et al, el efecto es limitado debido a la co-resistencia a un bajo costo biológico del mecanismo implicado. Ante esto es necesario conocer qué mecanismos son prevalentes y cuáles podrían aparecer con el uso indiscriminado de ciertos antibióticos que tiene mayor presión selectiva. También se sugiere que rotar antimicrobianos es una estrategia pobre para prevenir la emergencia de la resistencia. La estrategia que en la actualidad se considera más prometedora consiste en la *diversificación o el uso heterogéneo de antibióticos*. Esta heterogeneidad según la bacteria y patología, probablemente logre un mejor control de la resistencia bacteriana³⁶.

Luego de iniciar un tratamiento con un antibiótico empírico de amplio espectro, una estrategia fundamental del PROA es *desescalar*, esta comprende cualquiera de los siguientes escenarios³⁶:

1. El compromiso de suspender el antimicrobiano si no hay una infección bacteriana.
2. Limitar o estrechar el espectro de cobertura antimicrobiano según la respuesta clínica, los resultados de los cultivos y la susceptibilidad de los patógenos identificados.
3. El paso de terapia combinada a monoterapia.

4. El paso de intravenoso a oral, esto es posible a partir de las 72 horas de estabilidad clínica, sobre todo apirexia y una buena tolerancia digestiva del paciente.

En las guías publicadas en 2007 para el desarrollo de programas institucionales de uso de antimicrobianos IDSA-SHEA se indica con grado de recomendación A, que desescalar la terapéutica antimicrobiana en base a los resultados del cultivo, genera una disminución en la exposición a los mismos, por lo tanto es una estrategia para lograr la disminución de la resistencia y de los costos. Es fundamental laboratorios de microbiología que trabajen con calidad y eficiencia³⁶.

En definitiva, el tipo de estrategias que se incorporarán en un PROA dependerá por completo de las características generales y específicas de cada institución^{1,21,36}.

En 2008 los escoceses inician la implementación de PROA y en 2011 se realiza una evaluación inicial de los reales beneficios identificando una significativa reducción en la tasa de infecciones a *Clostridium difficile*, una mayor participación de las partes afectadas a nivel local como nacional en la optimización de la prescripción antimicrobiana, una mejoría en la gestión de datos, notable incremento de material bibliográfico sobre plan de manejo y disminución de infecciones sobre todo neumonía adquirida en la comunidad. La mejoría está en el liderazgo y enfoque de la patología infecciosa pero no arroja datos netos sobre resistencia antimicrobiana³⁸.

En 2011 un centro de cuarto nivel colombiano inicia la implementación de sistemas informáticos de vigilancia de prescripción antimicrobiana los resultados obtenidos con el control diario de las prescripciones de antibióticos durante el estudio evidencian que controlar antibióticos ayuda a disminuir la resistencia bacteriana, en el periodo 2004-2007. La falta de adherencia a las políticas institucionales de control de las prescripciones de antibióticos,

mostró en el estudio un aumento de la resistencia bacteriana, en el periodo 2008-2010. La implementación de programas sistematizados para el control de antibióticos, mejora la calidad de los datos, la intervención y proporciona una herramienta para monitoreo de la resistencia bacteriana controlando antibióticos³⁹.

2.3.3 EFICACIA, EFECTIVIDAD Y EFICIENCIA DE UNA INTERVENCIÓN O TRATAMIENTO MÉDICO

En el contexto de la Salud Pública se ha acentuado el uso de los términos de eficiencia y eficacia, y se aprecia, en ocasiones, que no se distingue si se está hablando exactamente de algo eficiente, de algo eficaz o si los términos se están utilizando como si fueran sinónimos. En la vida corriente esto no tiene trascendencia, pero cuando se pretende hacer una distinción conceptual desde el punto de vista académico, o se están ofreciendo enfoques y políticas oficiales, entonces el uso debe ser el correcto. En este contexto la Eficacia se refiere a los resultados en relación con las metas y cumplimiento de los objetivos organizacionales. Para ser eficaz se deben priorizar las tareas y realizar ordenadamente aquellas que permiten alcanzar los resultados. Es el grado en que un procedimiento o servicio puede lograr el mejor resultado posible. Es la relación objetivos/resultados bajo condiciones ideales.

En este campo, la eficacia se define como la expresión general del efecto de determinada acción cuyo objetivo es perfeccionar la atención médica. La eficacia de un procedimiento o tratamiento en relación con la condición del paciente, se expresa como el grado en que la atención/intervención ha demostrado lograr el resultado deseado o esperado⁴⁰.

La Efectividad es la relación objetivos/resultados bajo condiciones reales. Esto quiere decir que el propósito se ha logrado bajo las condiciones reales del lugar donde la acción se llevó a cabo,

cuando se llevan a la práctica acciones para lograr el propósito que previamente se alcanzó bajo condiciones ideales y este se consigue en las condiciones reales existentes, entonces los recursos puestos en función para ese fin fueron efectivos ⁴⁰.

La Eficiencia es el empleo de los medios de tal forma que satisfagan un máximo cuantitativo o cualitativo de fines o necesidades humanas. Consiste en un buen uso de los recursos, en lograr lo mayor posible con aquello que contamos. Si un grupo humano dispone de un número de insumos que son utilizados para producir bienes o servicios entonces se califica como eficiente a quien logra la mayor productividad con el menor número de recursos ⁴⁰.

Las métricas para un programa de optimización de uso de antimicrobianos son múltiples como el consumo de antimicrobianos, los gastos de antimicrobianos, el uso apropiado a través de la evaluación de la adherencia a guías clínicas, el desescalamiento, la duración del tratamiento y la profilaxis quirúrgica. Finalmente los resultados a medir tras una implementación de un PROA es la *mortalidad hospitalaria a causa de una infección, el tiempo promedio de internación, la readmisión hospitalaria por causa infecciosa, la infección por microorganismos resistentes a múltiples medicamentos y la infección por Clostridium difficile*. La eficacia se debe evaluar en el contexto de una correcta aplicación de la terapéutica o estrategias intervencionales del PROA en un ambiente controlado para obtener los resultados propuestos.

CAPITULO III. MATERIALES Y METODOS

3.1 OBJETIVOS

3.1.1 GENERAL

- Determinar la eficacia del manejo protocolizado de la prescripción antimicrobiana en los pacientes onco - hematológicos con bacteriemia para evitar la inducción de resistencias.

3.1.2 ESPECÍFICOS

- Determinar los tipos de bacterias y sus patrones de resistencia según el origen. (comunitario, hospitalario, cuidados de la salud)
- Conocer los entornos más favorables para adquirir una bacteriemia en los pacientes de onco - hematología.
- Establecer si la aplicación del protocolo cambia la mortalidad y reinfección en los pacientes onco - hematológicos.
- Conocer si otros factores influyen en la mortalidad de los pacientes onco-hematológicos con bacteriemia independiente al tipo de bacteria.
- Saber si la aplicación del protocolo evitó la inducción de nuevas resistencias bacterianas o incrementó las existentes en el servicio de onco - hematología.
- Evidenciar que estrategias planificadas dentro del programa de manejo de antimicrobianos se aplicaron y muestran mayor relevancia.

3.2 HIPOTESIS DEL ESTUDIO

La utilización de una prescripción antimicrobiana protocolizada y supervisada evita la inducción de resistencia bacteriana, y disminuye la mortalidad intrahospitalaria y la reinfección.

3.3 VARIABLES

Tabla 2: Variables

Independiente	Intervenientes	Dependientes
1. Bacteriemia en pacientes onco-hematológicos	CONTROL	Evitar la inducción de la
	1. Edad, Género	resistencia bacteriana en el
	2. Microorganismo: Número de aislamientos, Puerta de entrada, Entorno de la bacteriemia, Aislamiento, Sensibilidad/Resistencia	servicio de Onco-hematología al final de la intervención
	3. Neoplasia: Tipo de neoplasia, Grado, funcionalidad, Tratamiento oncológico	Reinfección dentro de los primeros 15 días
	4. Nivel nutricional: IMC, albumina	Mortalidad intrahospitalaria (7 días).
	5. Estado inflamatorio:	

Neutrófilos,	Fiebre,
Procalcitonina	
INTERVENCION	
(APLICACION	DE
PROTOCOLO)	
7. Antibiótico empírico/Día 1:	
Asociación, molécula	
8. Evaluación a 72 horas:	
desescalada, concordancia	
9. Duración de la	
antibioticoterapia	

Elaborado por: Jéssica Pinzón

3.3.1 DEFINICIONES OPERACIONALES

Tabla 3. Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Indicador	Clasificación	Escala
Bacteriemia	Presencia de bacteria en 2 hemocultivos, donde la contaminación ha sido descartada	Hemocultivos	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su	Número de años	Cuantitativa discreta	Numero entero

	nacimiento	cumplidos		
Género	Diferencias sociológicas que se establecen en los individuos de una sociedad	Según la biología en femenino y masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Número de aislamientos	Según el numero de bacterias aisladas en los hemocultivos	Hemocultivos	Cualitativa nominal dicotómica	Monomicrobiana Polimicrobiana
Puerta de entrada	Lugar al que se liga el punto de partida de la bacteria hacia el torrente sanguíneo	Datos de la historia clínica	Cualitativa nominal	Catéter implantable Pulmonar Catéter periférico Urinario Digestivo y abdominal Cutáneo Desconocido
Entorno de la bacteriemia	Área geográfica de mayor influencia para la adquisición de la infección	Datos de la historia clínica	Cualitativa nominal	Comunitaria sin cuidados Hospitalización completa Hospitalización

				del día Hospitalización en otro servicio u hospital Hospitalización a domicilio
Aislamiento	Nombre de la bacteria según su fenotipo a la revisión de los hemocultivos	Hemocultivos	Cualitativa nominal	Nombre de la bacteria
Sensibilidad / Resistencia	Resistencia de un microorganismo a un medicamento antimicrobiano al que originalmente era vulnerable	Hemocultivos	Cualitativa nominal	Staphylococcus Aureus Resistente a meticilina Bacilos Gram Negativos BLEE Enterococcus resistente a betalactámicos Enterococcus resistente a glicopéptidos Cándida resistente a Imidazoles

Tipo de neoplasia	Según el órgano afectado	Diagnostico histopatológico o	Cualitativa Nominal	Hematológico Cabeza y cuello Pulmón Digestivo Mama Próstata Ginecológico Urinario Otro
Grado de funcionalidad	Estado clínico actual del paciente de acuerdo a Escala OMS sobre discapacidad 0 No hay deficiencia (ninguna, ausencia, insignificante) 0 a 4%. 1 Deficiencia LIGERA (poca, escasa) 5 a 24%. 2 Deficiencia MODERADA (media, regular) 25 a 49%. 3 Deficiencia GRAVE	Diagnóstico clínico	Cualitativa ordinal	OMS 0 OMS 1 OMS 2 OMS 3 OMS 4

	(mucha, extrema) 50 a 95%. 4 Deficiencia COMPLETA (total) 96 a 100%.			
Tratamiento oncológico	Tratamiento en curso para su neoplasia	Datos de historia clínica	Cualitativa nominal	Curativo Paliativo
IMC	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar alteraciones. Escala según OMS: Bajo peso <18,5, Normopeso 18,5 a 24,99, Sobrepeso 25 a 29,99, Obesidad 1 30 a 34,99, Obesidad 2 35 a 39,99	Formula según el índice de Quetelet	Cualitativa ordinal	Bajo peso Normopeso Sobrepeso Obesidad 1 Obesidad 2
Albumina	Principal proteína de la sangre Escala: >3,5 a 4,5	Valor de laboratorio	Cualitativa ordinal	Normal Hipoalbuminemia leve

	Normal 2,8 a 3,5 H. leve 2,1 a 2,7 H. moderada < 2,0 H. severa			Hipoalbuminemia moderada Hipoalbuminemia severa
Temperatura	Corresponde a la temperatura media del organismo humano	Valor obtenido con un termómetro	Cualitativa nominal	Fiebre Normal Hipotermia
Neutrófilos	<i>Valor normal</i> entre 2.000 y 7.500	Valor de laboratorio	Cuantitativa discreta	Normal Bajo <1500 Alto >7500
Procalcitonina	Es un péptido precursor de la hormona calcitonina, detectable en sangre ante infecciones bacterianas. Escala: Normal < 0,5 ng/ml Sepsis poco probable 0,5 - 2,0 Sepsis probable 2,0 a 10,0 Choque septico probable	Valor de laboratorio	Cualitativa ordinal	Normal Sepsis poco probable Sepsis probable Choque séptico probable

	> 10			
Asociación antibiótica	Debut de terapia antibiótica usando uno o más de un antibiótico.	Datos de la historia clínica	Cualitativa Nominal	1 antibiótico 2 antibióticos 3 antibióticos
Molécula antibiótica inicial	Grupo antibiótico empírico prescrita según la puerta de entrada y con guía del protocolo	Datos de la historia clínica	Cualitativa Nominal	Nombre de la molécula
Cambio de la antibioticoterapia	Adaptación de la terapia entre las 48 a 72 horas de inicio de la antibioticoterapia según los hemocultivos	Datos de la historia clínica	Cualitativa nominal	Reducción de la cobertura o desescalada Ningún cambio o concordancia Aumento de la cobertura o ampliación
Duración de la antibióticoterapia	Número de días que se administraron los antibióticos	Datos de la historia clínica	Cuantitativa discreta	Número entero
Reinfección	Presencia de un proceso infeccioso dentro del periodo de convalecencia de 30	Hemocultivos	Cualitativa nominal	SI NO

	días ligado a otro agente			
Mortalidad intrahospitalaria	Medida de mortalidad a los 7 días de su admisión	Historia clínica	Cualitativa nominal	SI NO

Elaborado por: Jéssica Pinzón

3.4 METODOLOGÍA

3.4.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio cuasiexperimental antes y después, que evalúa la eficacia de una intervención protocolizada basada en estrategias puntuales sobre la prescripción de antimicrobianos para evitar la inducción de resistencia bacteriana y mejorar la evolución clínica de los pacientes onco-hematológicos con bacteriemia.

En el cual se analizan las variables o metas propuestas tanto en el grupo inicial que no fue sometido al protocolo (antes) o llamado grupo control, y es comparado con el grupo que se manejó posteriormente bajo la influencia del protocolo para manejo de antimicrobianos introducido en el servicio de Onco-hematología (después) o llamado grupo de intervención. (Ver manual de operaciones, Anexo 1).

3.4.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Se realizó el estudio con la totalidad de pacientes con bacteriemia hospitalizados en el servicio de onco-hematología en el periodo de Mayo 2014 a Octubre 2015 (18 meses), realizando una comparación entre el grupo control analizado en el periodo de mayo 2014 a octubre 2014 (6

meses) frente al grupo intervenido bajo el protocolo de manejo de antimicrobianos y la supervisión directa de un delegado del equipo de infectología de noviembre 2014 a octubre 2015 (12 meses). Grupos comparativos de 44 y 51 pacientes respectivamente.

Los pacientes del servicio de onco-hematología son seguidos cercanamente por los médicos especialistas de onco-hematología en contacto permanente con sus médicos tratantes (médico familiar), sus tratamientos son guiados y/o administrados dentro de la clínica Santa Ana, y al presentarse cualquier complicación que amerite hospitalización son direccionados directamente a hospitalización de la misma clínica.

La Clínica Santa Ana (Sainte Anne), ubicada en el Norte de Estrasburgo es el primer establecimiento privado sin fines de lucro de Alsacia, cuenta con 276 camas, de las cuales 29 camas son parte del servicio de hospitalización, además el Hospital del Día y la Consulta Externa que son parte del Servicio de Onco-hematología. Se maneja con un equipo pluridisciplinario de médicos oncólogos, hematólogos, infectología, enfermería, rehabilitación física, psicología, nutricionista y asistencia social.

La Clínica Santa Ana forma parte del Grupo Hospitalario San Vicente, miembro de la FEHAP (Federación de Establecimientos Hospitalarios y de Asistencia Privada no lucrativa). Es uno de los más importantes Establecimientos de Salud en la Región de Alsacia, Francia. Cuenta con cuatro clínicas integradas: tres en Estrasburgo: Santa Ana, Santa Bárbara y La Toussaint, una en Schirmeck: San Lucas, y un centro para estudios de enfermería en Estrasburgo: Institut de Formation en Soins Infirmiers (IFSI) Saint Vincent.

3.4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes hospitalizados en el servicio de onco hematología de la clínica Santa Ana en el período de Mayo 2014 a Octubre 2015
- Hombres y mujeres mayores de 18 años.

- Diagnóstico oncológico
- Diagnostico de bacteriemia con confirmación microbiológica
- Tratamiento antibiótico supervisado por equipo médico de infectología

3.4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Contaminación de hemocultivos
- Pacientes que no reciben su tratamiento oncológico bajo vigilancia de los onco hematólogos de la clínica Santa Ana.

3.5 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

3.5.1 MÉTODOS Y MODELOS DE ANÁLISIS DE LOS DATOS SEGÚN TIPO DE VARIABLES

El levantamiento de datos se realizó con la hoja diseñada (Anexo 2), y se trasladó a base de datos en Hoja Excel 2010.

3.5.2 PROGRAMAS UTILIZADOS PARA ANÁLISIS DE DATOS: SPSS 20.0.

La descripción de las variables cuantitativas (numéricas) se emplea media, mediana y moda como estimadores de tendencia central, posteriormente como medida de dispersión rango y desviación estándar. Para visualizar los datos de las variables se utilizan tablas, gráficas y cuadros. El análisis bivariado para variables numéricas se realiza mediante, prueba chi cuadrado, t de student para las variables numéricas con distribución normal y test no

paramétricos para aquellas variables que no tengan distribución normal, se toma con significancia estadística un error alfa ($p < 0,05$).

La descripción de las variables cualitativas (categóricas) se realiza mediante porcentajes. Para visualizar los datos de las variables se utilizan tablas, gráficas y cuadros.

3.6 CONSIDERACIONES BIOETICAS

3.6.1 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.

Se codificó en la base de datos los nombres e historias clínicas de los pacientes, de modo que la información de sus nombres sea sólo conocida por el investigador, guardando la confidencialidad.

3.6.2 SEGURIDAD DEL PACIENTE.

El estudio no excede el cuidado habitual de la hospitalización en el Servicio de Onco-hematología de la Clínica Santa Ana (GHSV). La evaluación clínica, los exámenes de laboratorio y microbiológicos y la prescripción antimicrobiana no exceden los cuidados proporcionados en dicha Unidad y los datos son extraídos durante el seguimiento infectológico del paciente.

3.6.3 INFORMACIÓN AL PACIENTE.

Al ingreso al servicio todo paciente y su familiar es informado de los procedimientos clínicos y paraclínicos a los que será sometido durante su hospitalización, también son informados que su prescripción antimicrobiana será vigilada por el equipo de infectología, con una visita cotidiana por el médico asignado.

3.6.4 BENEFICIOS DE LOS PACIENTES.

Vigilancia antimicrobiana estrecha y demanda de exámenes o aislamiento de protección de acuerdo a las características propias del paciente y de su bacteriemia. Además, los datos del estudio proporcionarán información que podría contribuir al cuidado de los demás pacientes.

3.6.5 CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

3.6.6 COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Restitución de la totalidad de anexos incluyendo los test estadísticos y la base general de datos utilizada por el metodólogo. Firma y aceptación del protocolo « Engagement de confidentialité » du GHSV.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN GENERAL

Se incluyó en este estudio 95 casos de pacientes atendidos en el servicio de Onco-Hematología durante el periodo Mayo 2014 a Octubre 2015. Divididos en 2 grupos: Grupo control el cual no estuvo sometido a protocolo, se dio seguimiento en el periodo de mayo 2014 a octubre 2014 (44 pacientes) y el Grupo de intervención sometido al protocolo en el periodo de noviembre 2014 a octubre 2015 (51 pacientes).

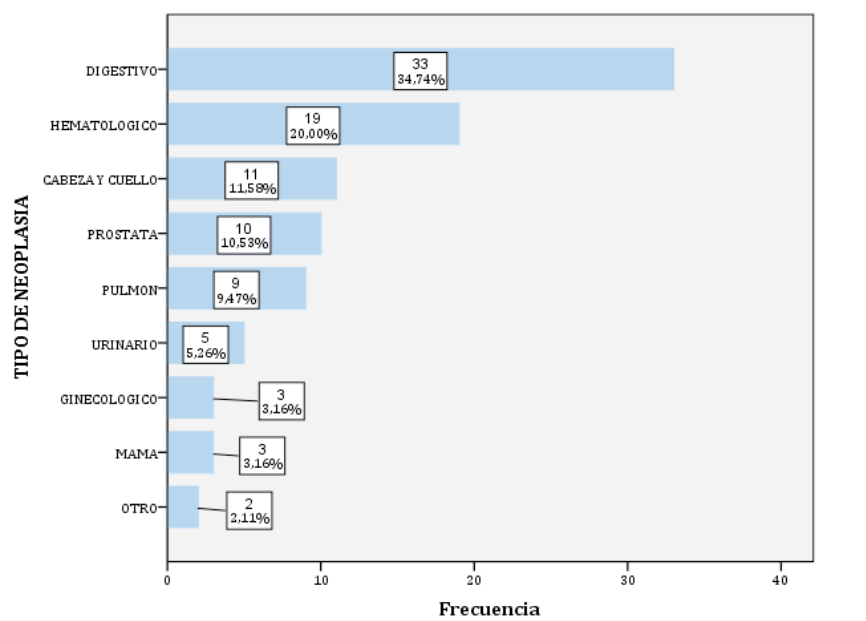
Fuente: Datos Estadísticos del estudio
Elaborado por: Jessica Pinzón

La edad de la población estudiada tuvo un promedio de 67.26 ± 11.49 con un rango que fue de 30 a 91 años. El 63.2% (n=60) fue de sexo masculino.

4.1.1 CARACTERÍSTICAS ONCOLÓGICAS

Las neoplasias más frecuentes fueron de origen digestivo 34.7% (n=33), seguidas de las hematológicas 20% (n=19), ver *Figura 10*.

Figura 10. Frecuencia de Neoplasias en 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del

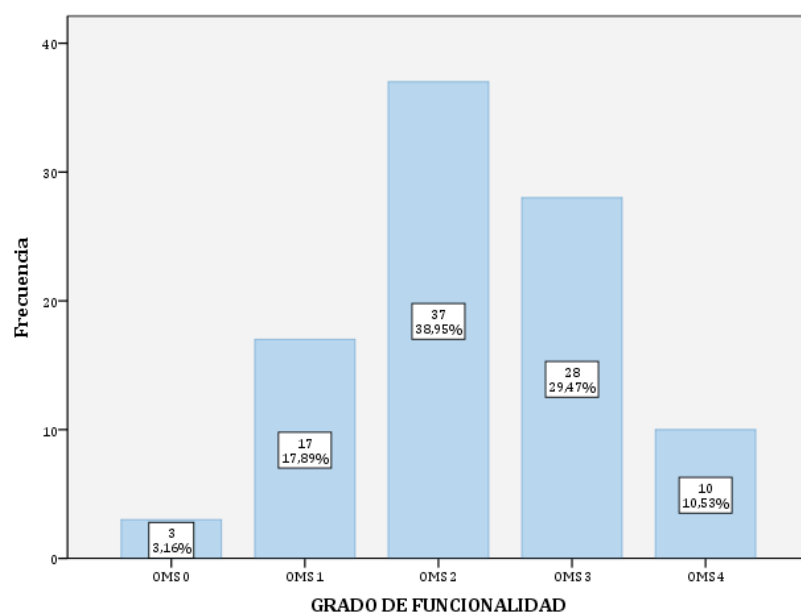


El 50% (n=48) de los pacientes estudiados se encontraban en tratamiento oncológico curativo, el resto en paliativo. El 38.9% (n=37) tuvo un grado de funcionalidad según la OMS de 2, ver *Figura 11.*

Figura 11. Frecuencia del Grado de Funcionalidad según la OMS de 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del

Fuente: Datos estadísticos del estudio 2014 a Octubre del 2015.

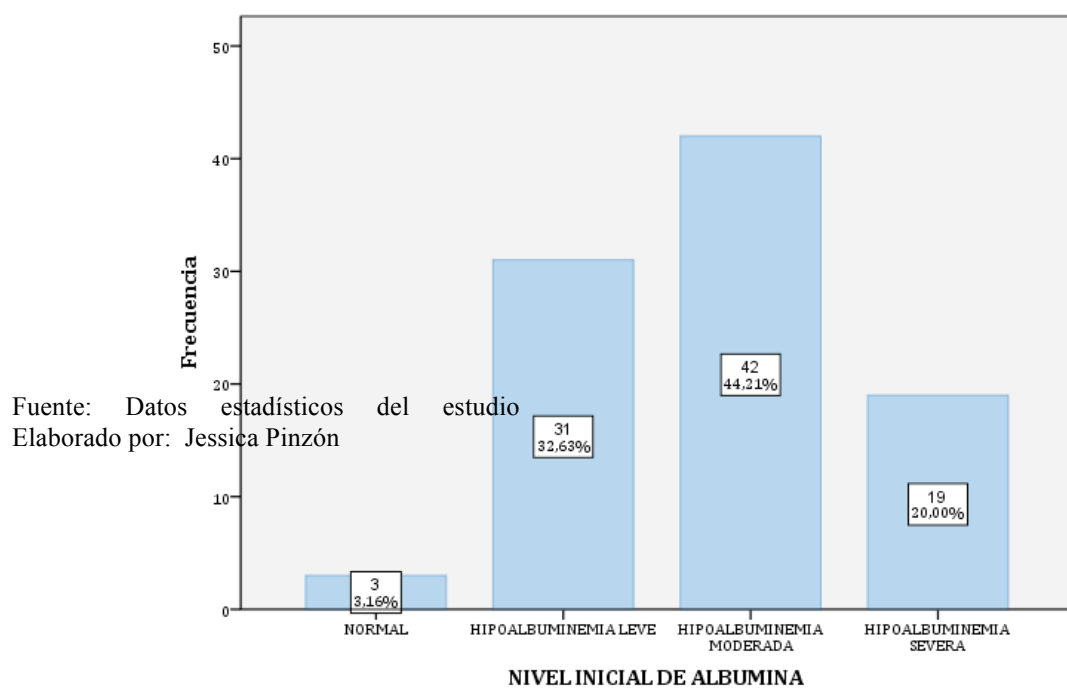
Elaborado por: Jessica Pinzón



4.1.2 CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES

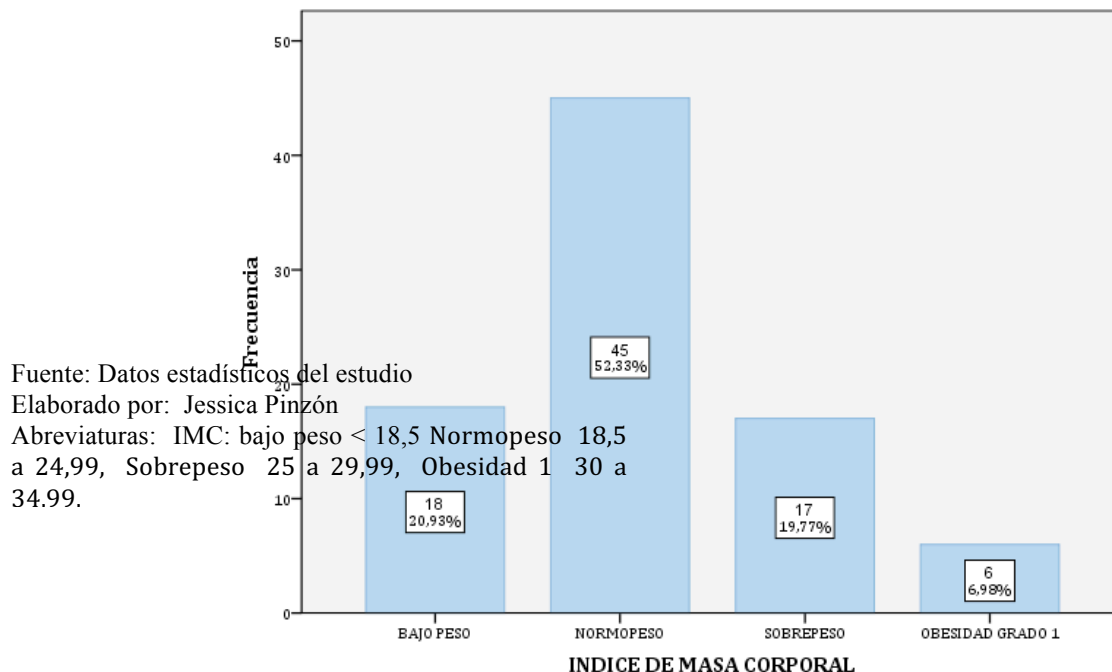
Solo el 3.2% (n=3) tuvo niveles de Albumina normal, el 96,84% presentó hipoalbuminemia (< 3,5 g/dl) y el 20% (n=19) mostró hipoalbuminemia severa (< 2,0 g/dl), ver *Figura 12.*

Figura 12. Frecuencia de los niveles iniciales de albumina en 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



El 52,3% (n=45) de los pacientes presentó peso normal (IMC 18,5 a 24,99), el 20,93% mostró bajo peso (IMC menor 18,5) y el 6,3% presento Obesidad grado 1, ver *Figura 13*.

Figura 13. Frecuencia del Índice de masa corporal (IMC) en 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



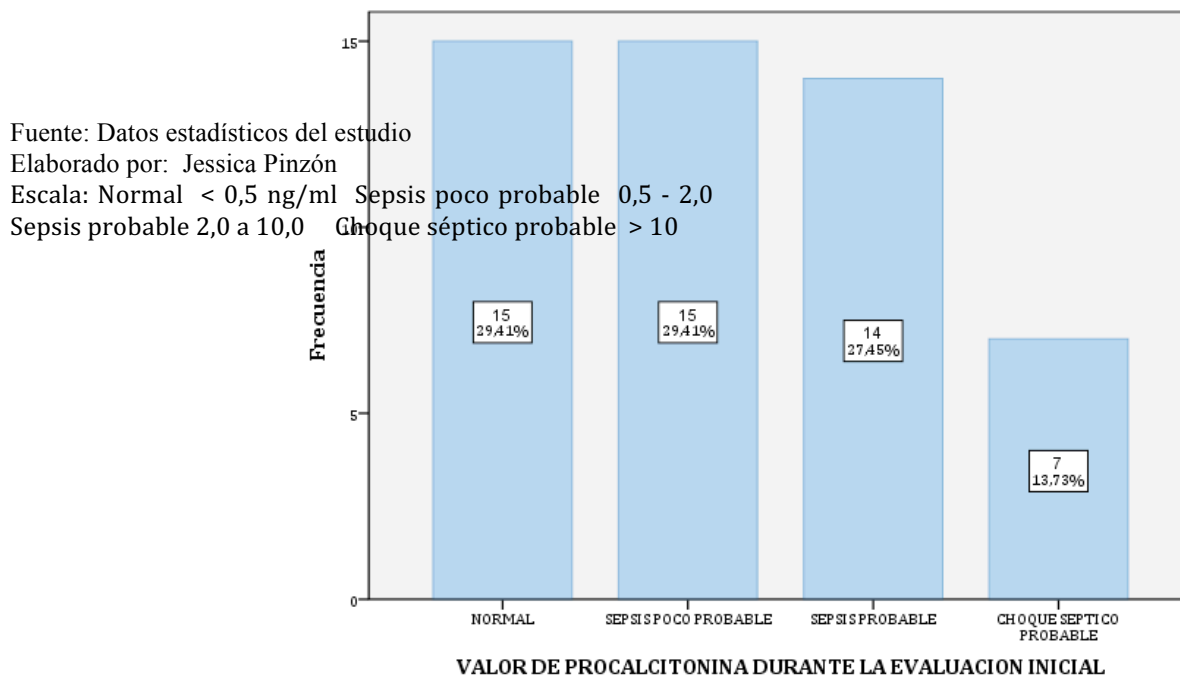
4.1.3 CARACTERÍSTICAS INFLAMATORIAS

El 44.2% (n=42) presentó Neutrofilia durante la valoración inicial, el 13.7% (n=13) mostró Neutropenia, y un conteo normal de neutrófilos el 41.5% (n=39).

La Fiebre se registró en el 65.3% (n=62) de los pacientes durante la evaluación inicial, mientras que la Hipotermia tuvo una frecuencia del 3.2% (n=3), el resto presentó temperatura normal 29.5% (n=28).

La Procalcitonina fue evaluada en 51 pacientes, de éstos, estuvo normal en el 29,41% (n=15), mientras que en el 41,2% (n=21) su valor fue sugerente de una sepsis, solo el 13,73% (n=7) el valor de procalcitonina fue mayor a 10, ver *Figura 14*.

Figura 14. Valor de Procalcitonina inicial en 51 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.

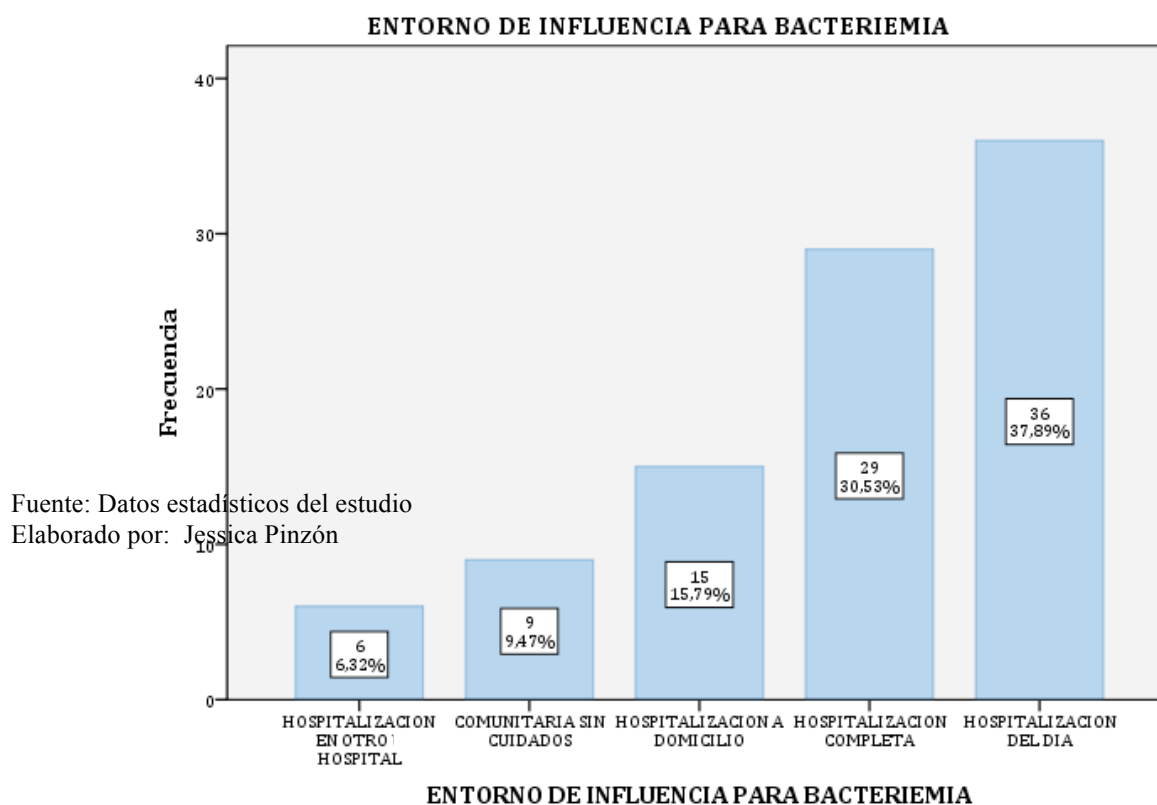


4.1.4 MICROBIOLOGÍA GENERAL

4.1.4.1 Entorno de influencia para la adquisición de la infección

En cuanto al Entorno o lugar de influencia para la bacteriemia, predominó la Hospitalización del Día con 37,9% (n=36), seguida de la Hospitalización Completa en un 30,5% (n=29), en general el 90,53 % se asoció a entornos asociados a cuidados de la salud. ver *Figura 15*.

Figura 15. Frecuencia de Entorno influyente sobre la Infección en pacientes del Servicio de Onco- Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



Fuente: Datos estadísticos del estudio
Elaborado por: Jessica Pinzón

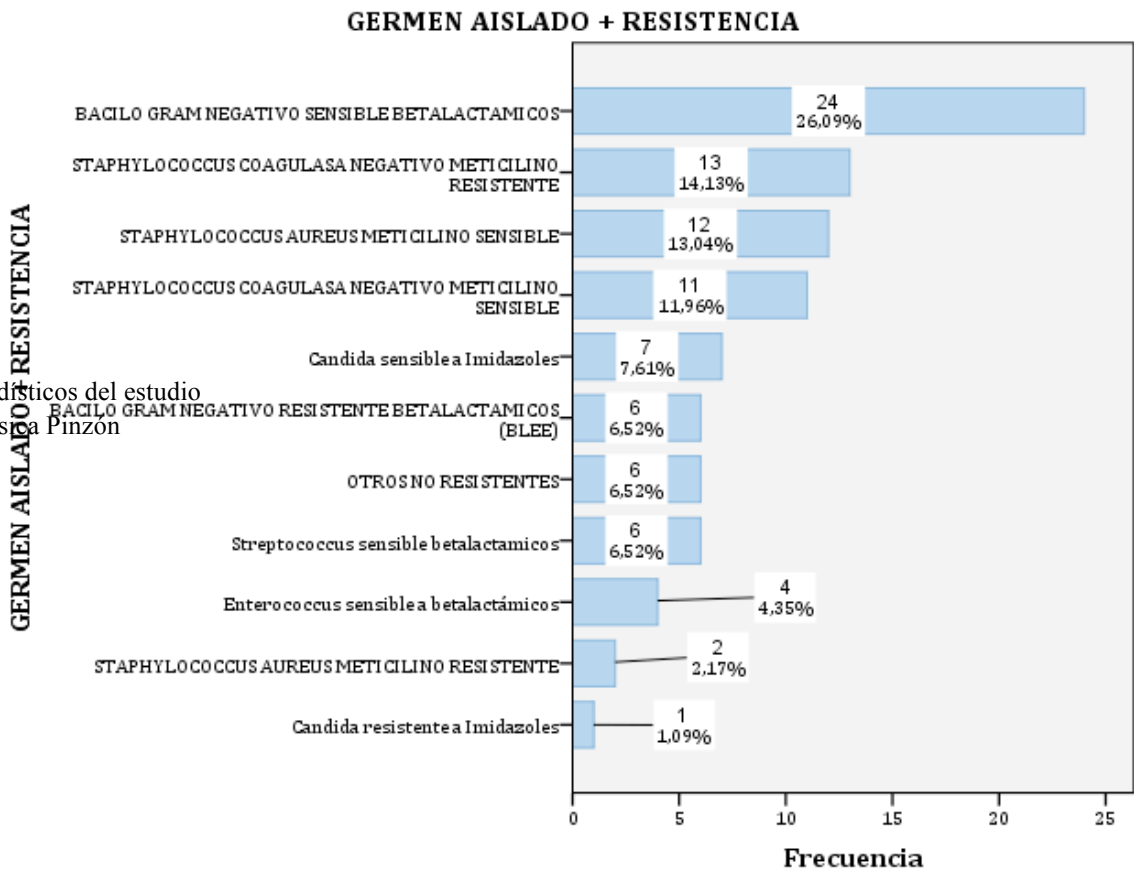
4.1.4.2 Gérmenes Aislados

De los 95 casos evaluados el 75.8% (n=72) presento un aislamiento Monomicrobiano. Los Gérmenes Aislados con mayor frecuencia en la primera evaluación, fueron los Gram Positivos 52,17% (n=48), seguido de los Gram Negativos 32,61% (n=30) y los Hongos 8.7% (n=8).

El 76.1% (n=70) de los aislamiento fueron Gérmenes no resistentes. Los Bacilos Gram Negativos productores de betalactamasas fueron el 6,5% (n=6), Staphylococcus Aureus

meticilino resistente el 2,17% (n=2), Staphylococcus Coagulasa Negativo meticilino resistente 14,13% (n=13) y Candida resistente imidazoles 1,09% (n=1), ver *Figura 16*.

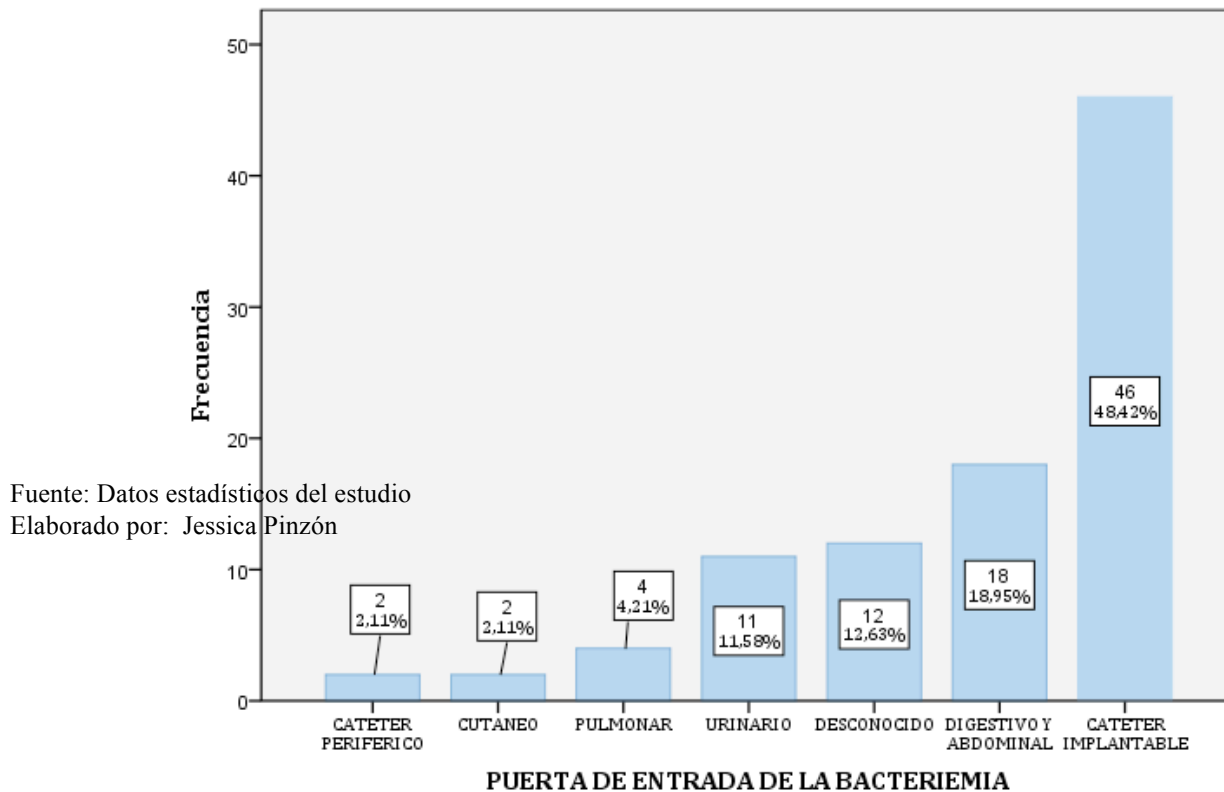
Figura 16. Frecuencia de Gérmenes aislados en 92 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



4.1.4.3 Puerta de entrada

En cuanto a la Puerta de entrada para la Bacteriemia, predominó el Catéter Implantable con 48.4% (n=46), seguido de la vía digestiva y/o abdominal con el 18.9% (n=18), y fue desconocida en el 12.6% (n=12), ver *Figura 17*.

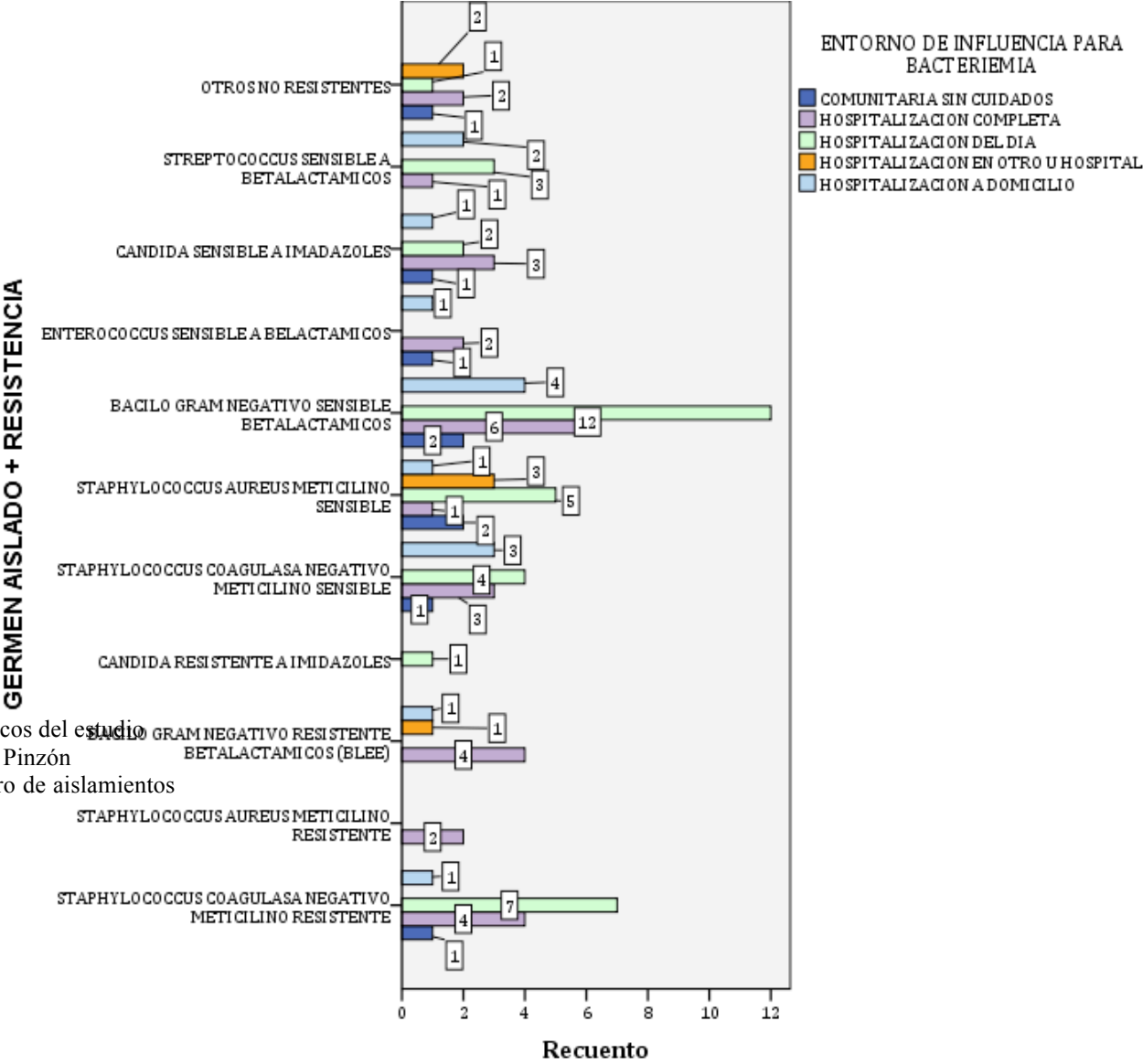
Figura 17. Frecuencia de la puerta de entrada para la infección en los Pacientes del Servicio de Onco- Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



4.1.5 TIPO DE GERMEN Y ENTORNO DE INFLUENCIA PARA LA ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN

Cuando se comparó el entorno y el germen aislado, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. $\chi^2(40, 44.69) p=0.28$, proporcionalmente la frecuencia del tipo de gérmenes aislados no difiere significativamente según el entorno donde se adquirió la infección, ver *Figura 18*.

Figura 18. Comparación según el Entorno y los Gérmenes aislados de 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



e: Datos estadísticos del estudio
rado por: Jessica Pinzón
identifica número de aislamientos
trados



Análisis por subgrupos bacterianos

Bacilos Gram negativos

El 20% (n:6) de BGN aislados fueron resistentes a betalactámicos, de estos BGN resistentes cuatro fueron aislados en la Hospitalización completa, uno en hospitalización a domicilio.

Staphylococcus aureus

La totalidad de aislamientos de S. Aureus n:14 se encontraron en la mayoría de entornos (Hospitalización completa, Hospitalización del día, Hospitalización domiciliaria), de estos dos fueron meticilino resistentes y se aislaron en Hospitalización completa.

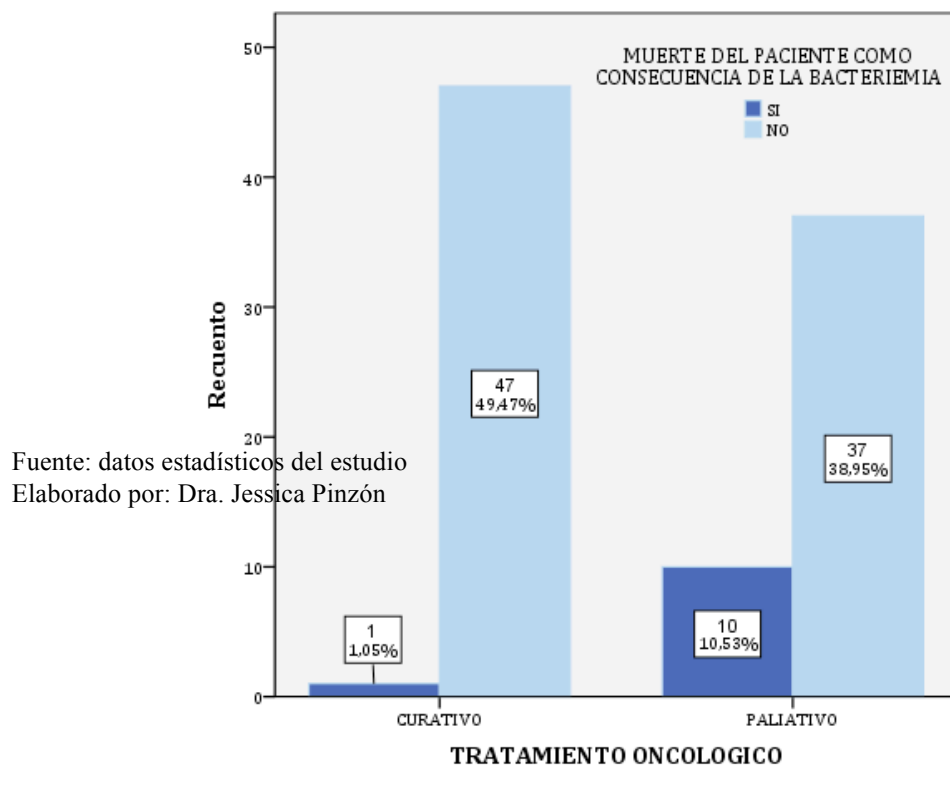
4.1.6 MORTALIDAD GENERAL

En toda la población estudiada hubo una mortalidad de 11.6% (n=11) como consecuencia de la infección, siete fueron varones y cuatro fueron mujeres X^2 (gl1, 0.001) $p=0.9$. El promedio de edad de los fallecidos fue 65.45 ± 12.62 años.

4.1.6.1 Mortalidad de bacteriemia según tipo de tratamiento oncológico

Al comparar la mortalidad por bacteriemia según el tipo de paciente (en tratamiento paliativo o curativo), se encontró una diferencia estadísticamente significativa, proporcionalmente la mortalidad es mayor en los pacientes paliativos, X^2 (gl1, 8.45) $p=0.003$, ver *Gráfico 13*.

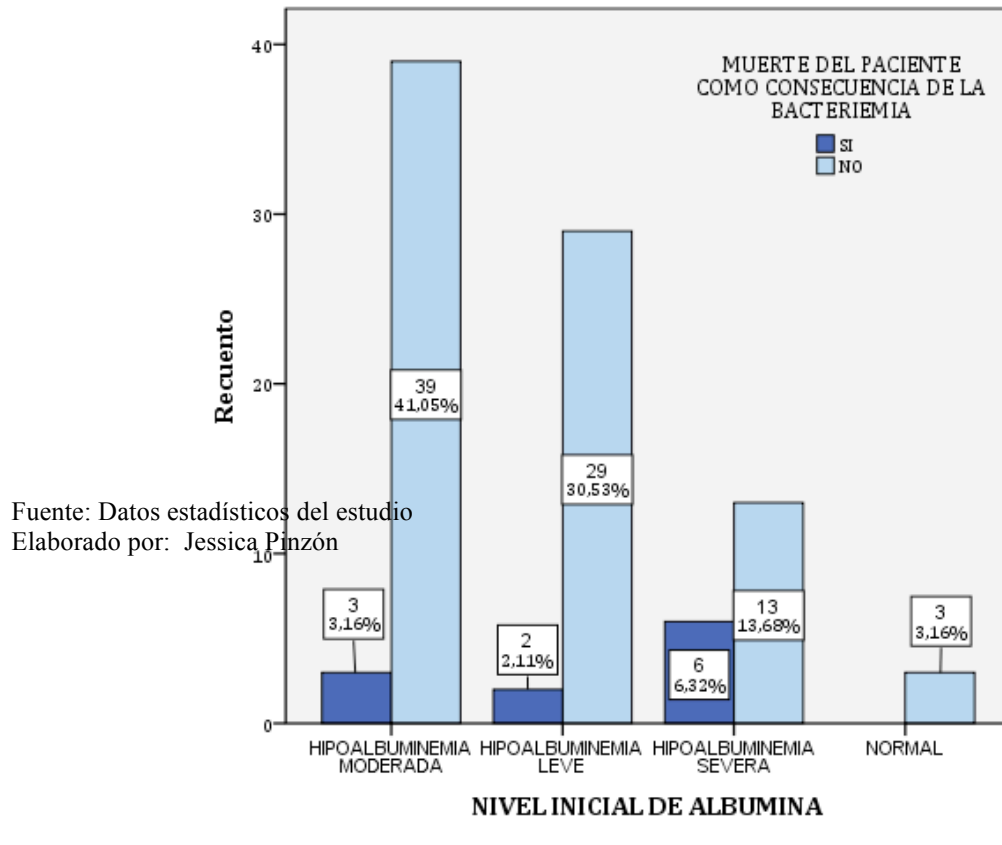
Figura 19. Comparación de la mortalidad por bacteriemia según el tipo de Tratamiento oncológico Paliativo o Curativo de 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



4.1.6.2 Mortalidad según nivel de Albumina inicial.

Al comparar los niveles de Albumina sérica al ingreso y la mortalidad, se encontró que los pacientes con hipoalbuminemia severa, proporcionalmente fallecen más, X^2 (gl3, 9,41) $p=0.02$, ver *Figura 20*.

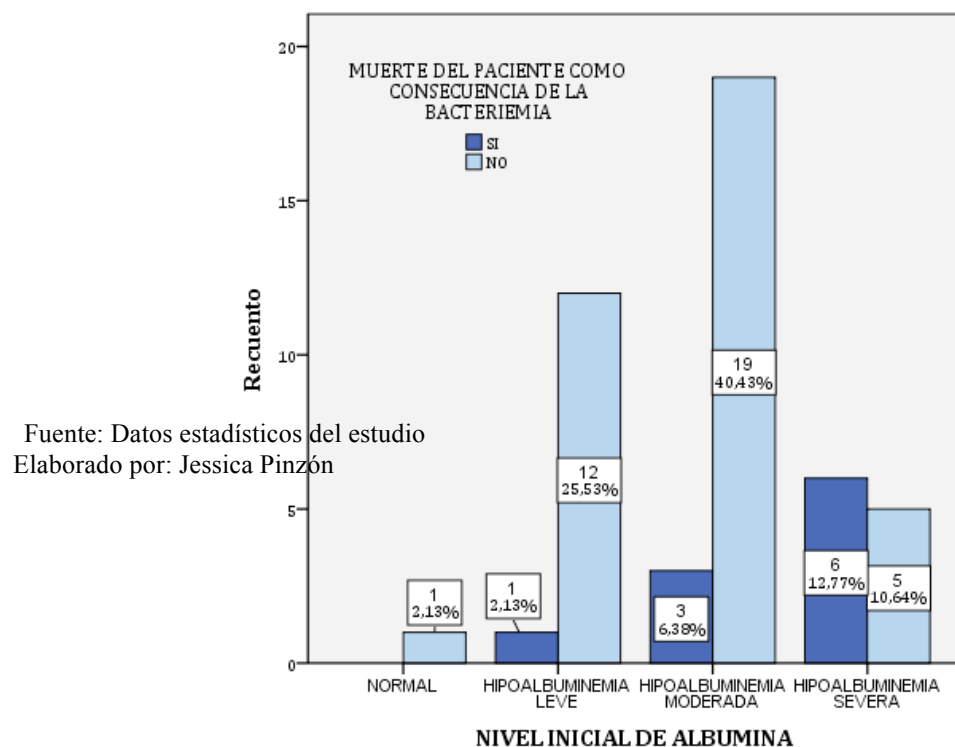
Figura 20. Comparación de la Mortalidad según los niveles de Albumina sérica inicial de 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



4.1.6.3 Mortalidad según el tipo de Tratamiento y presencia de Hipoalbuminemia

Al comparar la Mortalidad según el grado de Hipoalbuminemia en los pacientes con Tratamiento Paliativo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa; proporcionalmente los pacientes con tratamiento paliativo e hipoalbuminemia severa fallecen con mayor frecuencia, X^2 (gl3, 9,73) $p=0.02$. Con un OR 9,6 (IC 1,9 - 46,5) de mortalidad por bacteriemia en pacientes con albumina menor 2g/dl en tratamiento paliativo oncológico. ver *Figura 21*.

Figura 21. Comparación de la Mortalidad según el Grado de Hipoalbuminemia en pacientes con tratamiento Paliativo en el Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



4.2 RESULTADOS COMPARATIVOS ANTES Y DESPUÉS DE LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

4.2.1 CARACTERÍSTICAS SEGÚN PROTOCOLO

En el primero periodo de seguimiento se incluyeron 44 casos de pacientes conocido como Grupo control, y en el segundo periodo bajo la aplicación del protocolo conocido como Grupo de intervención se incluyeron a 51 casos, ver *Tabla 4*.

Tabla 4. Comparación de variables entre dos grupos de pacientes según control y de intervención en 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.

N= 95	Grupo Control (n=44)		Grupo de Intervención (n=51)		Significancia
Edad	67.68±9.58		66.9±13.0		t(1,-0.33) p=0.74
Genero	Varones: 54.5%		Varones: 70.6%		X ² (1, 2.61) p=0.10
Neoplasia	Digestivo:	34.1%	Digestivo:	35.3%	X ² (8, 7.29) p=0.50
	Hematológico:	18.2%	Hematológico:	21.6%	
Funcionalidad	OMS-1:	13.6 %	OMS-0:	5.9%	X ² (4, 8.41) p=0.07
	OMS-2:	45.5%	OMS-1:	24.6%	
	OMS-3:	36.4%	OMS-2:	33.3%	
	OMS-4:	4.5%	OMS-3:	23.5%	
			OMS-4:	15.7%	
Tratamiento	Curativo: 52.3%		Curativo: 49%		X ² (1, 0.10) p=0.75
IMC	Bajo peso:	20.5%	Bajo peso:	17.6%	X ² (3, 0.40) p=0.93
	Peso normal:	43.2%	Peso normal:	51%	
	Sobrepeso:	18.2%	Sobrepeso:	17.6%	

	Obesidad :	6.8%	Obesidad :	5.1%	
Albúmina	Normal :	2.3%	Normal :	3.9%	$X^2(3, 3.56) p=0.31$
	Hipo. Leve:	34.1%	Hipo. Leve:	31.4%	
	Hipo. Moderada:	36.4%	Hipo. Moderada:	51%	
	Hipo. Severa:	27.3%	Hipo. Severa:	13.7%	
Fiebre	SI:	70.5%	Si:	60.8%	$X^2(2, 3.06) p=0.21$
	Normal:	27.3%	No:	31.4%	
			Hipotermia:	5.9%	
Neutrófilos	Normal:	40.9%	Normal:	41.2%	$X^2(2, 1.40) p=0.49$
	Neutrofilia:	40.9%	Neutrofilia:	47.1%	
	Neutropenia:	18.2%	Neutropenia:	9.8%	
Procalcitonina	Normal:	22.7%	Normal:	23.8%	$X^2(3, 0.59) p=0.89$
	Sepsis Poco Prob:	18.2%	Sepsis Poco Prob:		
	Sepsis Probable:	18.2%	33.3% Sepsis Probable:		
	Choque Séptico:	9.1%	28.6% Choque		
			Séptico:	14.3%	

Fuente: Datos estadísticos del Estudio

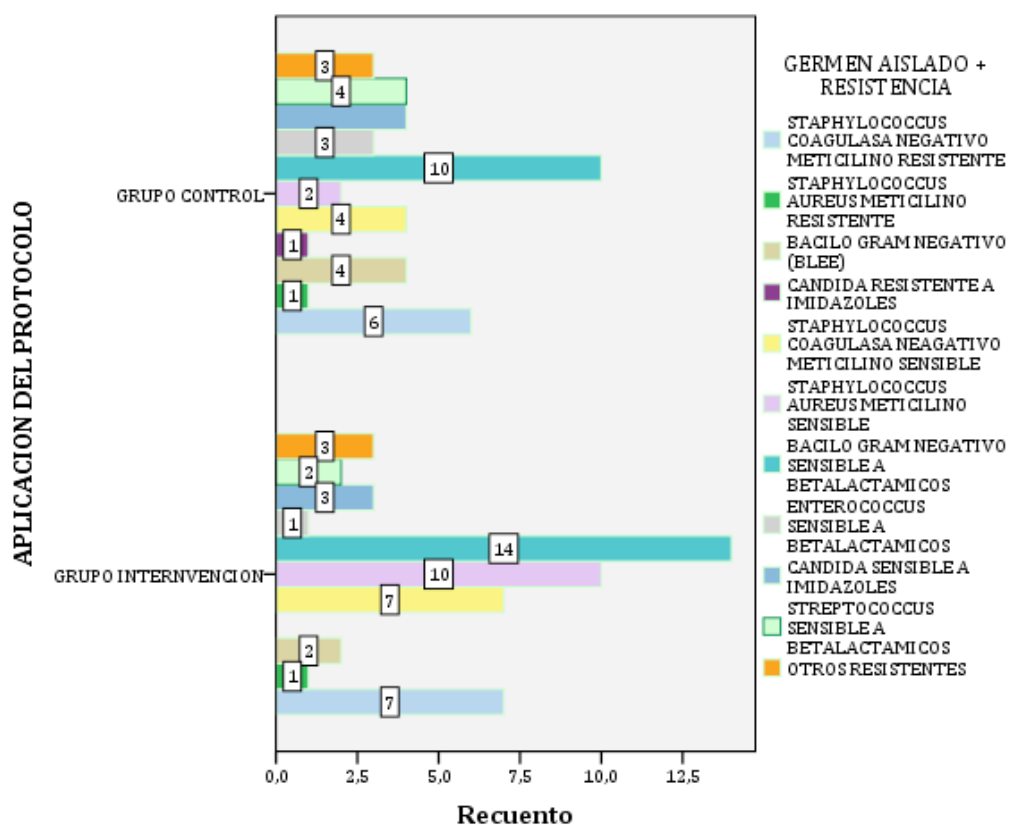
Autor: Jessica Pinzón

4.2.2 GÉRMENES Y RESISTENCIAS SEGÚN LA APLICACIÓN DE PROTOCOLO

Al comparar el tipo de gérmenes aislados en los hemocultivos y sus resistencias según los grupos en los que se aplicó o no el protocolo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas $X^2(10,9.74) p=0.46$, proporcionalmente la frecuencia de gérmenes encontrados en los hemocultivos es la misma en el grupo inicial sin influencia de protocolo (periodo de mayo 2014 a octubre 2014) y del grupo bajo la influencia del protocolo (noviembre 2014 a octubre

2015), *sin variaciones en el incremento proporcional de resistencia existentes o inducción de nuevas cepas resistentes* ver Figura 22.

Figura 22. Comparación de los Gérmenes Aislados y su Resistencia a los Antimicrobianos en los grupos control y de intervención en los pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



Staphylococcus aureus

En el grupo control se aislaron tres Staphylococcus aureus dos sensible y uno resistente, en el grupo con aplicación del protocolo se aisló 11 cepas de los cuales 10 fueron sensibles y uno meticilino resistentes.

Bacilos Gram negativos

En el grupo control se aislaron 14 BGN, cuatro resistentes a betalactamicos y diez multisensibles, en el grupo de intervención se aisló 16 BGN de los cuales dos son productores de betalactamasas y 14 multisensibles.

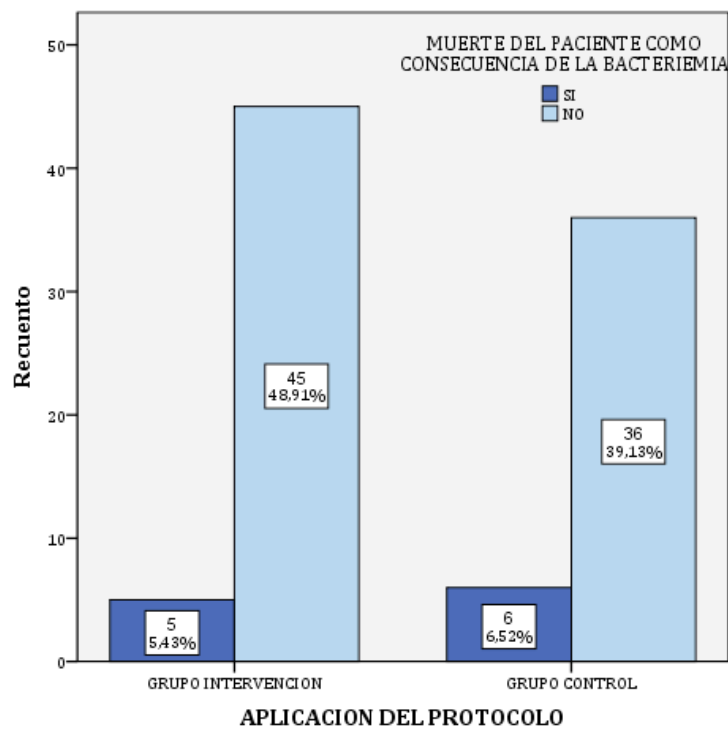
4.2.3 MORTALIDAD SEGÚN LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

Al comparar la mortalidad por bacteriemia de los grupos en los cuales se aplicó y los que no se aplicó el protocolo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la

Fuente: Datos estadísticos del estudio
Elaborado por: Jessica Pinzón

mortalidad $\chi^2(1, 0.39) p=0.52$, proporcionalmente los pacientes fallecen con la misma frecuencia con o sin la aplicación de protocolo, ver *Figura 23*.

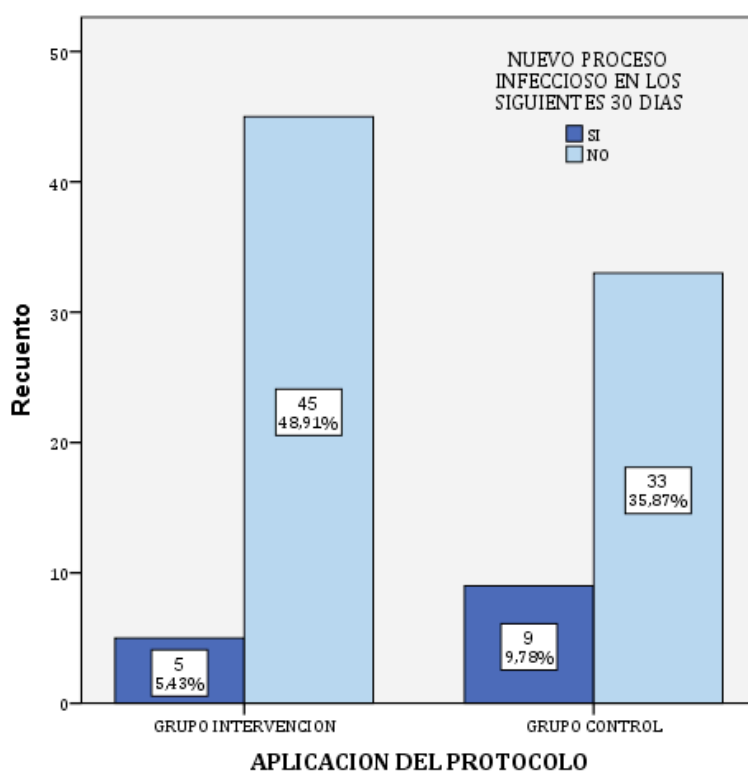
Figura 23. Comparación de la Mortalidad entre el grupo control y el grupo de intervención en 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015



4.2.4 REINFECCIÓN SEGÚN LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

Al comparar los grupos en los cuales se aplicó y los que no se aplicó el protocolo según la presencia de reinfección, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de un nuevo proceso bacteriano dentro de los siguientes 30 días $X^2(1, 2.31) p=0.12$, proporcionalmente los pacientes se reinfectan con la misma frecuencia con o sin la aplicación de protocolo, ver *Figura 24*.

Figura 24. Comparación de nuevo evento infeccioso a los 30 días posteriores al primer aislamiento entre los grupos control y de intervención de 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Fuente: Datos estadísticos del estudio Octubre del 2015.
Elaborado por: Jessica Pinzón



4.2.5 DÍAS DE TRATAMIENTO SEGÚN LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

Al comparar los días de tratamiento con y sin la aplicación del protocolo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en promedio el tiempo de tratamiento es el mismo, ver *Tabla 5*.

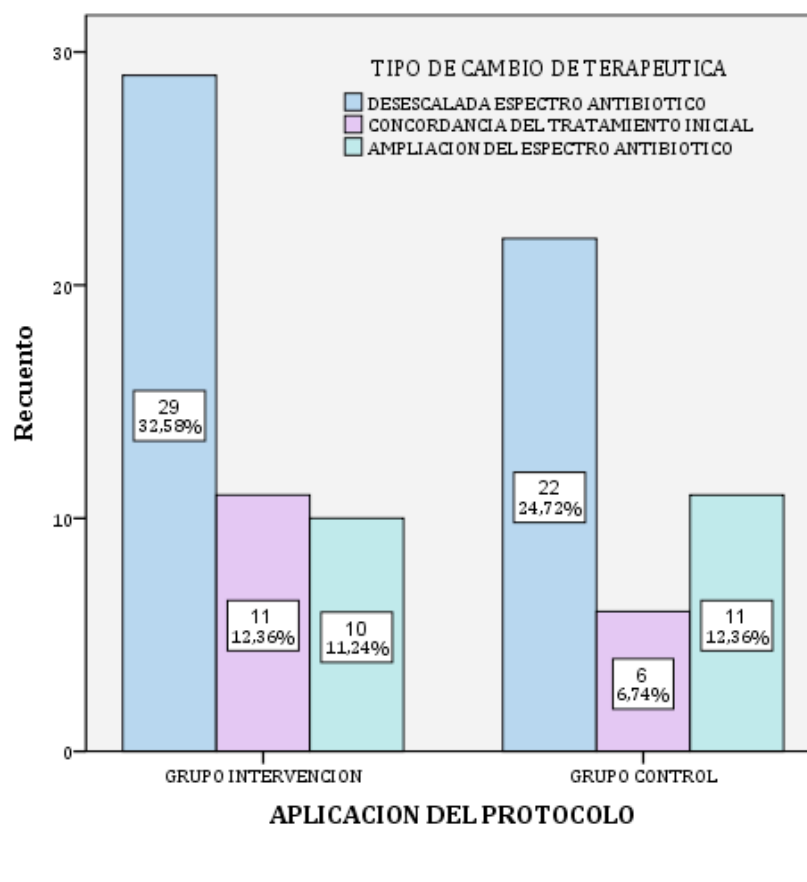
Tabla 5. Comparación de los Días de Tratamiento según la aplicación o no del protocolo en pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.

N=92	Sin protocolo (control)	Con protocolo (intervención)	Test Mann-Withney
Días de Tratamiento	14.36±1.90	11.72±3.07	p=0.31

4.2.6 REVALORACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO SEGÚN LA APLICACIÓN DEL PROTOCOLO

Al comparar el tipo de cambio del tratamiento antibiótico empírico a las 72 horas con y sin la aplicación de protocolo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas $X^2(2, 1.13)$ $p=0.56$, aunque proporcionalmente se observa que el grupo en el que se aplicó el protocolo, hay mayor concordancia del tratamiento antibiótico inicial (empírico) con los resultados microbiológicos con una proporción 2 veces mayor sobre el grupo que no se aplicó protocolo, (12,36%, vs 6,7%), además se evidencia una mayor tendencia a la desescalada en el grupo de intervención. (32,5% vs 22,7%) ver *Figura 25*.

Figura 25. Comparación del cambio de tratamiento antibiótico empírico a las 72 horas entre el grupo control y de intervención en pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.

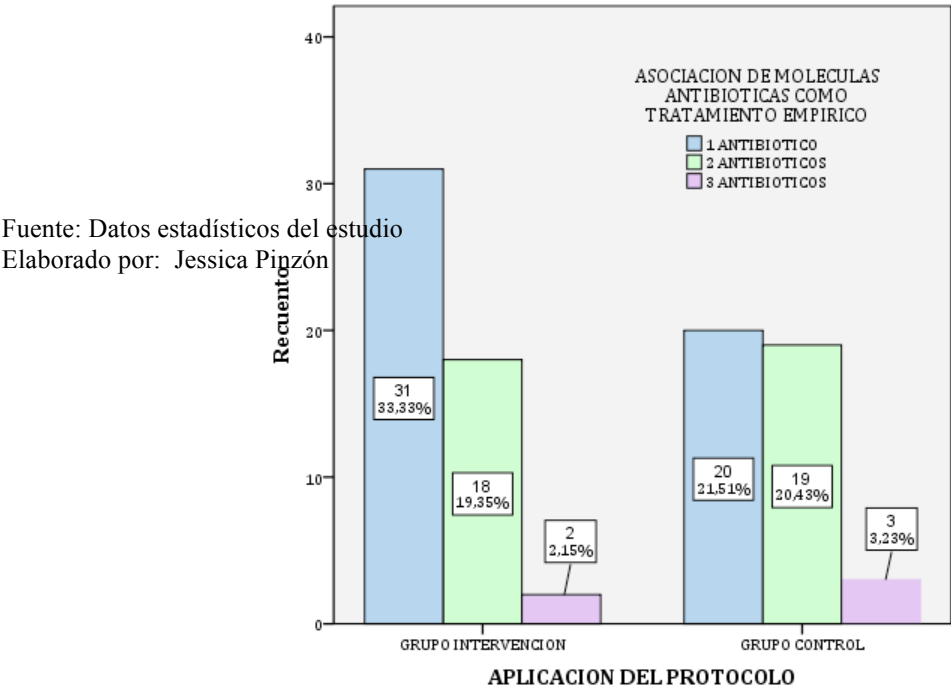


4.2.7 NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO SEGÚN LA APLICACIÓN DE PROTOCOLO

Al comparar el número de antibióticos empleados en el tratamiento empírico según la aplicación o no del protocolo, en general no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, proporcionalmente el número de esquemas antibióticos es el mismo, $X^2(\text{gl } 1, 2.23) p=0.13$, mas al comparar únicamente el uso de una molécula antibiótica como tratamiento

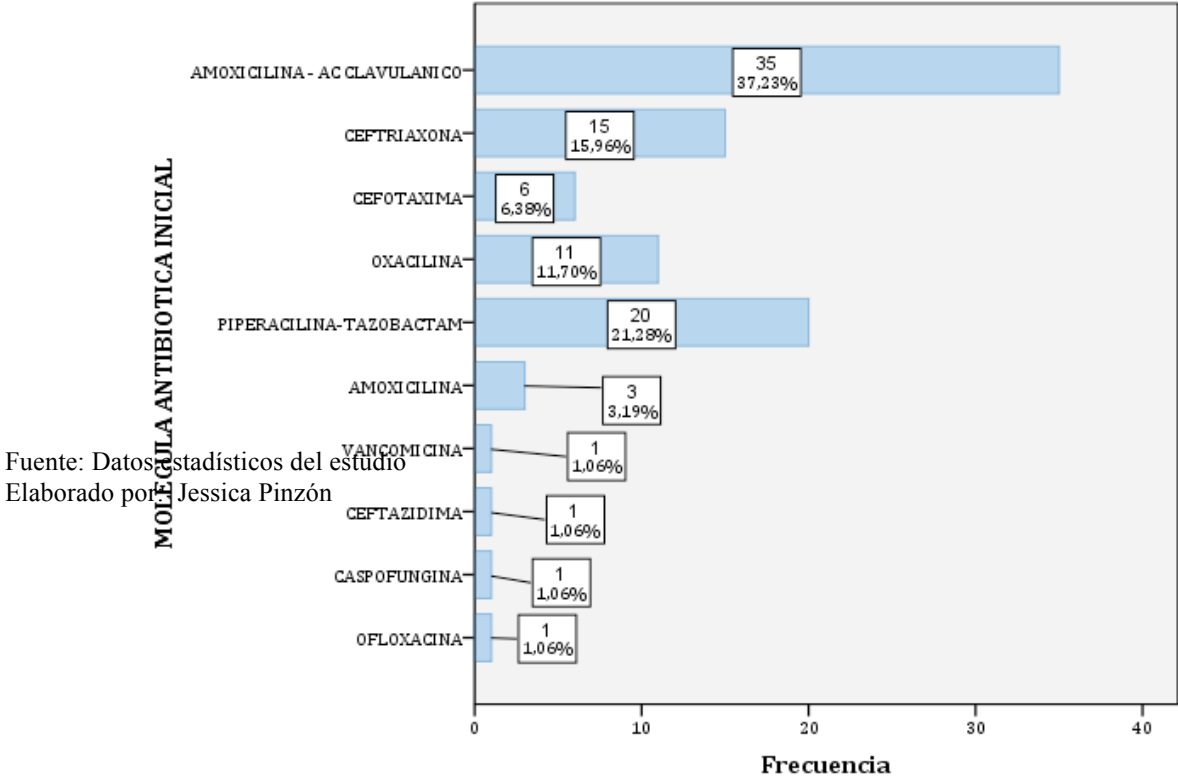
empírico se evidencia que se implementó más este tipo de prescripción en el grupo de intervención (33,3% vs 21,5%), ver *Figura 26*.

Figura 26. Comparación del número de Antibióticos utilizados entre el grupo control y el grupo de intervención en pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



La Amoxicilina + Acido Clavulanico se utilizó como tratamiento inicial mayoritariamente con 36.8% (n=35), y la molécula que se asoció con mayor frecuencia fue la Ofloxacina 29.5% (n=28), ver *Figura 27*

Figura 27. Frecuencia de Moléculas Antibióticas en el tratamiento empírico de 95 pacientes del Servicio de Onco-Hematología del Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, de Mayo del 2014 a Octubre del 2015.



CAPITULO V. DISCUSION

En el Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia se dio inicio a una prescripción antimicrobiana protocolizada y supervisada por un equipo multidisciplinario con la guía de un protocolo elaborado según los lineamientos científicos que ayudan a controlar la emergencia de resistencias y un médico dedicado íntegramente al seguimiento de todas las prescripciones antimicrobianas para un fiel cumplimiento de dichas prácticas. En el análisis de datos del presente trabajo se encontró eficacia en el uso de la prescripción antimicrobiana protocolizada al no incrementar la inducción de resistencia bacteriana durante el tiempo de intervención (12 meses), no se evidenciaron cambios significativos en la población bacteriana y fúngica general, ni emergencia de nuevas resistencias bacterianas.

El presente estudio cuasiexperimental se basa principalmente en el análisis de la intervención realizada para evitar la inducción de resistencias, y si hubo variaciones en la mortalidad o reinfección entre los grupos comparados (antes y después de la intervención) dentro del servicio de onco - hematología. Se mantuvo este modelo cuasiexperimental (antes/después) al no poder aleatorizar los grupos, ya que la principal variable a evaluar (resistencia bacteriana) debe hacerse en relación al tiempo previo y posterior a la intervención y no se considera apropiado para evaluar dicha variable que ambos grupos (control e intervención) coexistan en el mismo momento o en el mismo espacio físico pues esto se tornaba en un sesgo, al generar que las decisiones protocolarias tomadas sobre el grupo de intervención puedan influenciar sobre un grupo control generando controversias. Existen estudios con similares objetivos como los realizados por Brahmi⁴¹ y Marra¹¹ los cuales adoptan el mismo tipo de diseño, y las conclusiones de los mismos son referentes.

5.1 ANÁLISIS DE DATOS DESCRIPTIVOS

Características nutricionales e inflamatorias.

La patología oncológica precipita procesos catabólicos, inflamatorios crónicos y desnutrición, los cuales juegan individualmente un importante rol para presentar alteraciones en los niveles de albumina de estos pacientes. A esto se suma una respuesta inflamatoria aguda generada por la bacteriemia, lo cual provoca daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar, con la consiguiente extravasación de fluidos y albúmina⁴³. Por lo tanto la hipoalbuminemia en los pacientes oncológicos además de ser un indicador nutricional y catabólico previo, también representa la permeabilidad vascular aumentada. Siendo, la marcada alteración de la permeabilidad capilar simbolizada por las variaciones en los niveles de albúmina plasmática, y este se correlaciona a mejores o peores resultados en un paciente con cuadro infeccioso crítico como la bacteriemia. Un metaanálisis con 90 estudios de cohorte en pacientes críticos, demostró que la hipoalbuminemia constituye por sí sola un predictor de malos resultados⁴⁴. El 96,8% de nuestros pacientes oncológicos con bacteriemia presentaron hipoalbuminemia al ingreso hospitalario. Ante estos hallazgos sabemos que casi la totalidad de nuestros pacientes tienen un factor de riesgo independiente de mal desenlace frente a un cuadro infeccioso bacteriémico, esto repercute también en la farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos empleados.

El 41.2% de los pacientes con bacteriemia presentaron un valor de procalcitonina sugerente de una sepsis probable (mayor de 2), solo en el 13,73% el valor de procalcitonina fue mayor a 10. Se considera que la procalcitonina es un factor predictor de bacteriemia, pero no de infecciones localizadas y podría ser un marcador de enfermedades metastáticas⁴⁵. Pero en nuestros pacientes bacteriémicos el 29,4% tuvieron valores normales de procalcitonina ($< 0,5$). Este marcador tiene

valores de especificidad (48% a 94%) y sensibilidad (65% a 97%) muy amplios ⁴⁶, los cuales varían de acuerdo a diversos factores como función renal, patología inmunosupresora, cáncer sobre todo con metástasis, ancianos o uso previo de tratamiento antimicrobiano, esto genera que la evaluación aislada de este marcador en los pacientes con sospecha de cuadro infeccioso grave como bacteriemia sea desaconsejado sobre todo en el área de oncología.

Entorno de influencia para la adquisición de la infección y puerta de entrada.

Con respecto al entorno de influencia para bacteriemia en los pacientes oncológicos de este estudio se identificó un predominio del servicio de hospitalización del día, donde los pacientes acuden a recibir su tratamiento de manera programada y regresan a casa; como segundo entorno influyente se identificó a la hospitalización completa, captando estos dos entornos más de la mitad de pacientes con bacteriemias (37,89% Y 30,53%). Las guías para prevención y tratamiento de infecciones en paciente oncológico como NCCN dan infinidad de directrices que centran el tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo al grado de riesgo de la inmunosupresión y consideran que todos los paciente tienen una influencia hospitalaria directa propiciando que sus recomendaciones sobre las moléculas antimicrobianas sean de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, fluoroquinolonas, antifúngicos incluso en combinación. Se evidencia que los paciente oncológicos por las necesidades del seguimiento y la terapéutica de su patología, los entornos más influyentes son los relacionados con cuidados de la salud como hospitalización del día y hospitalización completa, esto orienta a tener un mayor cuidado cuando estos pacientes están en estos ambientes al ser los más influyentes en el desarrollo de bacteriemias y tomar en cuenta la flora bacteriana de estos entornos como los de mayor influencia en los pacientes oncológicos.

La puerta de entrada más influyente para el desarrollo de bacteriemias en los pacientes oncológicos de la Clínica Santa Ana - GHSV son el catéter implantable (48%), la vía digestiva (18.9%), vía urinaria (11,5%); y desconocido en un 12,6%. En un gran estudio poblacional realizado por *Nielsen*⁴⁸ concluye que en general los focos más comunes de bacteriemia son el tracto urinario, el tracto respiratorio inferior y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la distribución de los focos varía según el entorno de adquisición y el microorganismo aislado, lo que puede proporcionar pistas sobre dónde buscar el foco de infección. Las bacteriemias adquiridas en la comunidad a menudo son causadas por la infección del tracto urinario o el tracto respiratorio inferior, mientras que las bacteriemias nosocomiales o asociadas a la asistencia sanitaria se asocian con mayor frecuencia a las infecciones relacionadas con el catéter. Y el foco de infección sigue siendo desconocido en aproximadamente el 22% de los pacientes con bacteriemia⁴⁸. Samonis et al⁴⁹ en su estudio identifica como principales puntos de origen de bacteriemia en pacientes oncológicos la vía respiratoria y urinaria. El ser el entorno hospitalario el más influyente en nuestros pacientes oncológicos, se correlaciona como puerta de entrada infecciosa más común al catéter implantable. Cabe recalcar como la identificación del foco infeccioso es mejor a lo esperado ya que el porcentaje de desconocidos es menor al previsto (12% vs 22%).

Tipo de Germen y resistencia de acuerdo al entorno de influencia para la adquisición de la infección.

Las bacterias gram positivas fueron predominantes (52%), seguido por las bacterias gram negativas (32,6%) y hongos (8.7%), Samonis et al⁴⁹ en cuyo estudio influyeron otros puntos de origen infeccioso se evidenció predominio de bacterias gram negativas de un 65%. En un estudio poblacional *los Staphylococcus coagulasa negativa, enterococcus y hongos* se coligaron a bacteriemias asociadas a cuidados de la salud⁴⁸. El predominio de bacterias gram positivas sobre

todo *Staphylococcus coagulasa negativos* (27%) se asocia directamente con la influencia del catéter implantable como puerta de entrada y el contacto permanente con el área hospitalaria. Ante esto es fundamental hacer un buen análisis clínico y microbiológico para dilucidar una probable contaminación vs colonización o si el *SCN* es el principal patógeno precipitante de la bacteriemia.

En general la frecuencia de los agentes aislados y sus patrones de resistencias no difirieron significativamente de acuerdo al entorno que influenció para la infección en nuestros pacientes; de manera individualizada la totalidad de los *Bacilos gram negativos resistentes a betalactámicos* (seis), se aislaron en hospitalización del día y hospitalización completa, en el caso de *Staphylococcus Aureus metilino resistentes* solo se evidenciaron dos aislamientos y estos se identificaron en la hospitalización completa. En el estudio de Moghnieh et al¹⁰ se muestra como los *Bacilos gram negativos productores de BLEE* en bacteriemias de pacientes oncológicos se encuentran alrededor del 29% y resistentes a carbapenémicos del 9%. Según ONERBA en Francia la presencia de bacteriemias de *E. coli productoras de BLEE* están entre el 8,5 al 12,1%. Es destacable que la ecología del servicio de hematología del GHSV mantiene patrones de resistencia menor a lo esperado en los *Bacilos gram negativos productores BLEE* del 6,5%, sin aislamiento de *BGN resistentes a carbapenémicos*. Esta baja incidencia de patrones resistentes precipitan en que no exista el predominio de un grupo de resistencia según el entorno; también marco tendencia que la distribución de *Staphylococcus coagulasa negativa*, la bacteria con mayor predominio presentó una distribución uniforme de cepas resistentes en todos los entornos. Mas los pocos aislamientos reportados de *BGN* y *SAMR* tienen una mayor propensión numérica a asociarse a entornos asociados a los cuidados de la salud.

Los reportes globales sobre la resistencia antimicrobiana aun tienen un marcado déficit, la OMS en su reporte mundial del 2014 indica falencias en la recolección de datos, se destaca a la zona Europea con un nivel organizacional importante y ejemplificador y a la vez una mejoría en los países de la región de las Américas¹. En el informe de OMS del 2014 sobre las resistencias en infecciones invasivas y bacteriemias se indica que el aislamiento de *Bacilos Gram Negativos* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en la región de las Américas está alrededor del 48 a 68%, en Europa se detecta una gran brecha entre el 3 al 82%, en el Sureste asiático del 20 al 100%¹. En Francia el país donde se realizó el presente estudio los aislamientos de *BGN productores de BLEE* están entre el 8 al 12%¹⁷. Otra bacteria de la cual se cuentan con reportes unificados es el *Staphylococcus aureus metilino resistente* con aislamientos del 45% en la región de las Américas, del 27 al 45% en Europa y 37% en el Sureste asiático¹, en Francia fluctúa entre 13 al 44% en el área hospitalaria dependiendo del tipo de estancia hospitalaria de la institución¹⁷. En Ecuador se asemejan los aislamientos a los reportados por la región de las Américas con *BGN productor BLEE* entre 20 al 75% y *SARM* del 30 al 44%¹⁸. En el presente estudio al dividir en grupos microbianos por *BGN* y *S. aureus* tenemos valores enteros pequeños que no nos permiten obtener datos porcentuales pero entre todos los aislamientos las bacterias con multiresistencia están alrededor del 23,8% con predominio de *Staphylococcus coagulasa negativa* metilino resistentes esperable por el tipo de población en la cual se realizó la investigación (oncológicos con cateter implantable y/o uso de otras técnicas de acceso intravenoso). En relación a los grupos bacterianos con mayor seguimiento y repercusión mundial como *BGN resistentes a betalactámicos* reportados en el servicio de oncohematología del GHSV tienen una proporción aún menor al igual que los aislamientos de *SARM* (2/14) que son menores a lo esperado. Frente a estos datos es concluyente que los sistemas sanitarios que tienen una política clara sobre el manejo de antimicrobianos con una temprana implementación hoy en día están mostrando una mayor contención frente a la emergencia de resistencias.

Mortalidad de la bacteriemia según tipo de tratamiento oncológico y nivel de albumina inicial.

Los pacientes oncológicos con hipoalbuminemia severa presentaron mayor mortalidad. Los niveles bajos de albúmina sérica son muy comunes en pacientes infectados y críticamente enfermos, con incidencias reportadas de 40-50%. Esta condición parece estar asociada con alteraciones en el grado de unión a proteínas de muchos antibacterianos con altos ligandos a proteínas, lo que conduce a una farmacocinética y farmacodinámica alteradas, aunque este tema se considera poco frecuentemente en la práctica clínica diaria. Los efectos de la hipoalbuminemia sobre la farmacocinética se expresa como la disminución de la extensión del antibacteriano unido a la albúmina, lo que aumenta la fracción libre del fármaco siendo esta la única fracción disponible para la distribución y la eliminación del plasma (compartimento central). Por lo tanto, es probable que la hipoalbuminemia aumente el volumen total aparente de distribución (V_d) y el aclaramiento (CL) de un fármaco, lo que se traduciría en menor efecto antibacteriano que podría comprometer los objetivos farmacodinámicos, especialmente para antibacterianos tiempo dependientes⁴⁷.

Se encontró una mayor mortalidad por bacteriemia en pacientes oncológicos bajo tratamiento quimioterapéutico de tipo paliativo; dentro de este grupo presentaron mayor riesgo de mortalidad quienes tuvieron niveles de albumina menor 2gr/dl (hipoalbuminemia severa) con un OR de 9.6, que en aquellos pacientes con niveles de albumina superior. Para optimizar los regímenes antibacterianos en pacientes con sepsis, es necesario considerar los efectos fisiopatológicos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y el rol de la interacción entre la albumina y la molécula antibiótica a prescribir. La hipoalbuminemia severa se identifica como factor independiente que influencia en la mortalidad de los pacientes que cursan una bacteriemia en la base de una patología crónica desgastante como el cáncer.

5.2 ANÁLISIS DE LA INTERVENCIÓN

Comparación de los grupos del estudio

El grupo con bacteriemia que no tuvo una prescripción antimicrobiana protocolizada se evaluó en el periodo de mayo 2014 a octubre 2014 (grupo control), el grupo con bacteriemia que tuvo la influencia del protocolo supervisado se evaluó en el período subsecuente de noviembre 2014 a octubre 2015 (grupo de intervención). En la tabla 4 se comparó parámetros epidemiológicos y clínicos entre ambos grupos sin evidenciar diferencias significativas en la edad, género, tipo de neoplasia, grado funcional según OMS y tipo de tratamiento oncológico, mostrando semejanzas en su estado nutricional y grado de proceso inflamatorio.

Inducción de resistencia bacteriana

El uso de la prescripción antimicrobiana protocolizada y supervisada mostró eficacia en no incrementar la inducción de resistencia bacteriana, al no presentarse cambios significativos en los grupos de bacterias resistentes ni la aparición de nuevas resistencias bacterianas, el cual se ha visto influenciado por la *variación de las moléculas antibióticas* del tratamiento empírico y una programada revaloración del tratamiento entre las 48 a 72 horas, momento en que se realizó algún cambio de acuerdo a la sensibilidad de los cultivos obtenidos obligatoriamente en todo paciente en el que se inició tratamiento antibiótico.

La aplicación de protocolos antibióticos estrictos restrictivos ha mostrado cambios en la microbiota como en el 98 cuando Rahal et al⁵¹ introdujo una guía antibiótica en su hospital que restringía significativamente el uso clínico de cefalosporinas para combatir un brote de infección con *Klebsiella pneumoniae productora de betalactamasa de espectro extendido*, con un 80,1% de reducción de su uso en todo el hospital, generó caída del 44,0% de infecciones y de

colonización por BLEE, pero el uso de imipenem aumentó en un 140,6% durante el año de intervención y se asoció con un aumento del 68,7% en la incidencia de *P. aeruginosa resistente a imipenem* en todo el centro médico. Esta experiencia mostró las limitaciones potenciales de la sustitución del uso homogéneo de una clase de antibióticos por otra. Por lo contrario en nuestra intervención se tomo más que una sola medida, no solo restricciones a ciertos antibióticos como fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento empírico, sino la variación de la molécula antibiótica empírica bajo la sospecha del punto de origen de infección semejándose a un patrón de tratamiento mixto no restrictivo, esto ha generado mantener niveles de resistencias similares en la microbiota general con factor protector ante la inducción de BLEE y ningún reporte de enterobacterias productora de carbapenemasas.

En números totales se encontró una reducción de ciertos grupos resistentes preexistentes como se indica en la subpoblación de bacteriemias a *Staphylococcus Aureus meticilino resistentes (SAMR)* con una menor proporción de *SAMR* vs *S. Aureus meticilino sensibles* posterior a la aplicación del protocolo (1 cada 3 vs 1 cada 11 respectivamente), la variación de la molécula antibiótica empírica guiada por el protocolo sin que sea la misma para todos los pacientes sino por la sospecha de la puerta de entrada de bacteriemia es una estrategia importante, similares datos se evidenciaron en el metaanálisis realizado por Abel Zur Wiesch et al⁵² sobre la terapia antibiótica empírica cíclica o mixta en hospitalización, encontrando que el "ciclo ajustable" (tratamiento empírico cíclico o mixto no estricto con adaptación según la evolución del paciente), es beneficioso para reducir la tasa de incidencia total de infecciones adquiridas en el hospital, así como la tasa de incidencia de infecciones resistentes prediciendo que los períodos de ciclo menores a un mes son los más adecuados, y se planteo un posible perjuicio si este se sostiene por más tiempo o se utilizan moléculas antibióticas cíclicas de manera estricta. En el presente estudio la estabilidad de la microbiota sin inducción de nuevas BMR, ni incremento de las preexistentes se mantuvo durante 18 meses basándonos más en cambios mixtos mediante la variación de las moléculas antibióticas empíricas de acuerdo al análisis previo del punto de

partida más probable del proceso infeccioso, de acuerdo a este el protocolo indica la molécula antibiótica empírica y diversifica el grupo antibiótico inicial sin cambios cíclicos, (semejándose a una asignación antibiótica empírica mixta).

Otra subpoblación que mostro estabilidad y una leve mejoría en sus resistencias fue la de *bacilos gram negativos productores de betalactamasas*; en el grupo control cuatro BLEE de cada 14 multisensibles y en el grupo de intervención dos BLEE de cada 16 aislamientos BGN multisensibles. Fue primordial la rápida y obligatoria evaluación de la concordancia y/o readaptación de la molécula en menos de 72 horas guiada por cultivos; además el uso de medidas de aislamiento estrictas y específicas dependiendo del tipo de bacteria y resistencia. Brahmi presenta en un estudio de similar modelo al presente como la revaloración del tratamiento antibiótico obligatorio al tercer día, tras un accionar de 2 años ciertas cepas resistentes disminuyeron como *Klebsiella pneumoniae BLEE* (68% a 44%, P, 0.001), *Pseudomona resistente a carbapenémicos* (61% a 41%, P, 0.05) y *A. baumannii resistente a carbapenémicos* (32% a 22% $p1 = 0,04$)⁴¹. Otras cepas bacterianas mostraron variación en su resistencia en un metaanálisis canadiense donde la intervención de reevaluación del antibiótico al día 3, día 7 y día 10 durante 3 años demostró una reducción significativa de *Staphylococcus aureus resistente a la metilina* (MRSA; 61% a 13%, P, 0.001) y Enterobacterias resistente a la ceftriaxona (37% a 13%, P, 0.0001)⁵³. La obligatoriedad de este paso disminuye el tiempo de exposición al antimicrobiano y menor generación de resistencias preservando patrones de sensibilidad sin alterar de manera significativa la microbiota general de nuestra población considerándose un éxito ecológico.

Al revalorar a las 72 horas el tratamiento antibiótico empírico con hemocultivos y susceptibilidad, **la desescalada** fue el cambio más representativo tan solo este paso ya promulga

la reducción de cepas infecciosas como la experiencia evidencia en un ensayo clínico en UCI en pacientes con neumonía asociada a ventilación, donde el grupo de intervención tuvo menos probabilidad de desarrollar superinfecciones resistentes a los antimicrobianos que aquellos que recibieron tratamiento estándar sin variaciones (14% versus 38%, $P=0.017$)⁵³.

Mortalidad antes y después de la intervención

No se identificó una diferencia significativa en la mortalidad intrahospitalaria por bacteriemia dentro de los primeros 7 días, en los pacientes que fueron sometidos al protocolo, Kollef et al³² quien evaluó la influencia de cambios programados de antimicrobianos estrictos en la UCI, evidenció que la administración global de tratamiento antibiótico inadecuado para infecciones nosocomiales disminuyó durante el curso de su estudio encontrando que la tasa de mortalidad hospitalaria bajó significativamente, es muy probable que en el grupo control la mortalidad muestra patrones similares al de intervención ante conductas que se comenzaron a modificar previamente como un mayor interés en una prescripción oportuna, el tiempo del tratamiento y la detección temprana de signos de alarma. En el metanálisis realizado por Kaki et al⁵³, se evidencia como muchos de los estudios no tomaron la mortalidad como un objetivo primario a evaluar, en su mayoría no presentaron variaciones significativas, más un solo estudio mostró disminución neta de la mortalidad en quienes desarrollaron infecciones nosocomiales en el grupo de intervención, justificado por menor inducción de resistencia, y sobre todo al tener una detección temprana de un nuevo cuadro infeccioso y por ende el rápido inicio de nueva terapéutica antibiótica. Ultimando que la mortalidad no era la principal diana de este estudio, sin evidenciar un incremento de la mortalidad con estrategias hace muchos años controversiales que controlan y disminuyen la prescripción antimicrobiana. Tomar en cuenta que se evaluó la mortalidad a corto plazo ya que se trataba de pacientes oncológicos y evitar sesgos por una patología crónica con su propio riesgo de mortalidad.

Reinfección antes y después de la intervención

No hay una diferencia significativa **en la presencia de un nuevo evento bacteriémico o reinfección** hospitalaria dentro de los 30 días posteriores al primera aislamiento en los pacientes que fueron sometidos al protocolo. En la revisión sistemática inglesa sobre intervenciones para mejorar la prescripción antimicrobiana de Davey⁵⁴ no hubo un aumento en el total de reingresos hospitalarios, tampoco se evidenció cambios significativos en los reingresos por nuevos eventos infecciosos. pero la disminución de la prescripción excesiva mostró una reducción de las infecciones a *Clostridium difficile*. Siendo la presencia de un nuevo evento infeccioso en el paciente hospitalizado una diana clínica importante a valorarse, en nuestro ensayo los cambios implementados en el protocolo no cambiaron las reinfecciones bacteriémicas ante una detección temprana de signos de alarma e iniciar tempranamente tratamiento y recolección de hemocultivos, conducta adoptada desde los prescriptores del grupo control. Lastimosamente este grupo de pacientes bacteriémicos no se recolectó adecuadamente los datos sobre infecciones a *Clostridium difficile*, al faltar datos en el grupo control en quienes algunos eventos diarreicos se consideró secundario a su patología oncológica o por su quimioterapia o radioterapia y no se contaba con el sustento microbiológico.

5.3 ANÁLISIS DEL PROTOCOLO EMPLEADO COMO INTERVENCIÓN

Al comparar los grupos de pacientes de acuerdo a la prescripción antibiótica empírica se evidencia mejoría en la concordancia antimicrobiana del tratamiento empírico y la sensibilidad de los hemocultivos, se observa porcentualmente el doble de eficacia (12,36% vs 6,34%) en el grupo de intervención con relación al grupo control. También se encontró un menor uso de moléculas antimicrobianas, al evidenciar en el grupo de intervención una mayor tendencia en la prescripción de un solo antimicrobiano. La supervisión directa y activa de la prescripción del tratamiento antimicrobiano por un médico representante del comité de control de infecciones muestra que es una estrategia de gran impacto como en otros estudios experimentales, Camins et al, tomo 12 equipos médicos a quienes aleatoriamente les asigno diferente apoyo para la prescripción antibiótica, unos recibían supervisión directa y rápida y los otros se basaban en una guía, se evaluó por 10 meses mostrando que los pacientes del grupo de intervención tenían más probabilidades de recibir terapia antimicrobiana empírica y definitiva adecuada (concordancia entre tratamiento inicial y cultivos) que los controles. Solomon et al. realizó un ensayo controlado aleatorio similar entre 17 equipos médicos donde la prescripción tuvo un 41% menos de uso de levofloxacina y ceftazidima en los grupos de intervención que los equipos de control⁵⁵. Llegar más allá del uso de una guía sino al apoyo directo de un médico con conocimientos en antimicrobianos en conexión directa con el equipo multidisciplinario de racionalización antibiótica mejora notablemente la adherencia a las directrices, disminuye consumo de ciertos antibióticos, promulga el uso de monoterapia y mejora la concordancia antibiótica empírica.

Tanto antes y después de la implementación del protocolo la actitud terapéutica más adecuada fue la desescalada esto nos genera una crítica sobre el tratamiento empírico con el que se da inicio a la terapéutica antimicrobiana, siendo de un espectro aun muy amplio para los

aislamientos microbiológicos encontrados. Ante esto se considera hacer periódicamente la revisión del capítulo de las moléculas antimicrobianas en el protocolo implementado para la prescripción empírica, de acuerdo al espectro bacteriano obtenido en los hemocultivos.

El tiempo de evaluación de la eficacia del protocolo fue una importante limitante para obtener un mayor número de eventos bacteriémicos a evaluar, esto generó que los grupos comparativos tengan bajo número de eventos a evaluar que dificultaron la implementación de otras estrategias estadísticas y poder ampliar más la evaluación de las bacterias del grupo de bacilos gram negativos, que por valores muy bajos se tuvieron que agrupar.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

Los pacientes oncológicos con bacteriemia tienen una mayor mortalidad si presentan una hipoalbuminemia severa ($< 2\text{g/dl}$) y de ellos el grupo con mayor vulnerabilidad son los pacientes que se encuentran en tratamiento quimioterapéutico paliativo.

Existe una clara correlación entre el paciente oncológico, el entorno de influencia para la adquisición de la infección, la puerta de entrada y el agente infeccioso.

En este estudio la puerta de entrada infecciosa más común es el catéter implantable con un predominio de aislamientos de bacterias gram positivas como *Staphylococcus Coagulasa Negativo* y *Staphylococcus Aureus*.

Las bacterias resistentes en general, no mostraron alguna tendencia de distribución hacia un entorno predominante sobre todo el agente infeccioso más común como el *Staphylococcus Coagulasa Negativo resistente a meticilina*.

El Staphylococcus Aureus resistente a meticilina y los *Bacilos Gram Negativos resistentes a betalactámicos* tienden a asociarse más a entornos relacionados con cuidados de la salud como la hospitalización completa y la hospitalización del día.

Los Bacilos Gram Negativos resistentes a betalactamasas y los aislamientos de *SARM* mostraron una tendencia de un menor número de aislamientos a los esperados, en comparación a los reportes franceses y europeos, y mucho menores a los esperado en otras regiones continentales.

La prescripción antimicrobiana estructurada y supervisada mostró eficacia en evitar el incremento de cepas bacterianas resistentes ya existentes y en no aparecer nuevas cepas resistentes a otro antimicrobianos como carbapenémicos o vancomicina.

Las principales estrategias que se adoptaron dentro de la prescripción protocolizada fue el empleo de variadas moléculas antimicrobianas en el tratamiento empírico similar a un patrón de asignación de moléculas mixto adaptable, otra fundamental herramienta es la obligatoriedad de la revaloración del tratamiento antimicrobiano entre las 48 a 72 horas y contar con evidencia microbiológica (cultivos) durante la evaluación.

La restricción de ciertas moléculas antibióticas sin asociarse a otras estrategias para control de resistencias no muestra una eficacia en evitar inducción de resistencias bacterianas.

La desescalada antimicrobiana es el paso predominante en la revaloración terapéutica a las 72 horas, y es una importante estrategias para evitar la inducción de resistencias.

La mortalidad por bacteriemia no varió con la aplicación de protocolo que promulgó las desescalada, el uso de menos antimicrobianos como tratamiento empírico o cursos cortos de

antimicrobianos, estrategias que eran controversiales hace algunos años. Se considera que no se presentaron diferencias entre el grupo control y el de intervención por conductas que fueron ya modificadas en los prescriptores del grupo control al prestar mayor atención al manejo de antimicrobianos y la detección temprana de signos de alarma.

Las reinfecciones bacteriémicas no variaron en los pacientes de ambos grupos ante la detección temprana de signos de alarma y la respectiva toma de hemocultivos ya desde el grupo control. Lastimosamente no se pudo evaluar una importante diana como las infecciones a *Clostridium difficile* por aspectos técnicos en el grupo control cuyos prescriptores no realizaron dicho rastreo de manera sistemática, además no se indicó con obligatoriedad de la detección microbiológica de *Clostridium difficile* en el manual de operaciones en el grupo de intervención ante riesgo de sesgos se considero no evaluar estos datos.

Una importante implementación dentro del protocolo fue el contar con un médico prescriptor con conocimientos en manejo de antimicrobianos en el grupo de intervención quien aplicó directamente el manual de operaciones (protocolo) lo cual influenció en la mejor concordancia del tratamiento antimicrobiano empírico con los hemocultivos.

El uso del protocolo supervisado también muestra una mayor tendencia a la monoterapia en el tratamiento empírico, siendo una importante directriz a impulsar para el control de resistencias bacterianas.

Es fundamental generar una revisión periódica y programada del protocolo sobre todo en el acápite de moléculas antibióticas empíricas para reducir más el espectro antibiótico del

tratamiento inicial ya que los aislamientos mostraron un bajo porcentaje de resistencias antimicrobianas en nuestra población.

CAPITULO VII. RECOMENDACIONES

Impulsar en Ecuador la elaboración de políticas públicas para control de resistencias antimicrobianas orientadas a todos los actores, organizaciones, sociedades médicas, autoridades, empresas farmacéuticas, veterinarios y población general, para una lucha integral contra este gran problema de salud pública.

Concientizar a más profesionales dentro de nuestro ámbito laboral a tomar en cuenta el impacto ecológico de nuestras prescripciones de antimicrobianos al mismo nivel del impacto terapéutico en nuestro pacientes.

Incentivar a los pacientes a tomar más conciencia en el manejo del tratamiento antimicrobiano y cuidar esta importante herramienta terapéutica.

Mantener la protocolización de la toma de hemocultivos y las muestras microbiológicas necesarias a la brevedad posible en todo paciente en quien se va iniciar tratamiento antimicrobiano, con carácter de obligatoriedad.

Dar pautas muy claras para la realización de hemocultivos con un buen entrenamiento del personal en la toma de las muestras y que el análisis de los resultados tenga mayor objetividad y dilucidar con claridad si nos enfrentamos a una bacteriemia, contaminación o colonización sobre todo en poblaciones con uso de CVC.

Es primordial mantener un contacto directo con laboratorio de microbiología y realizar reuniones para retroalimentación y mejorar la transmisión de la información.

Entrenar periódicamente al personal encargado en el manejo de catéter venoso central y cámaras implantables y las principales herramientas para reducir las infecciones asociadas a este.

Retirar rápidamente el catéter venoso central y cámara implantable si estos muestran infecciones a agentes bacterianos con alta patogenicidad y formadores de biofilm.

Prestar mayor atención en los pacientes oncológicos que cursan una bacteriemia cuyos niveles iniciales de albumina sean bajos, recomendando que en estos casos no se dude en solicitar niveles séricos de los antimicrobianos; residual para tiempo-dependientes y pico para concentración-dependientes.

Sumar al protocolo de manejo de antimicrobianos la detección obligatoria de *Clostridium difficile* en pacientes con riesgo y clínica sugerente.

Instaurar a nivel hospitalario sin importar su nivel de complejidad un programa de optimización de antimicrobianos, la asociación panamericana de infectología da claras directrices para iniciar este largo y fructífero programa en la región hispanoparlante de América del Sur.

Si la población o el tipo de proceso infeccioso a evaluar tiene un número alto de eventos, el tiempo que nosotros empleamos para la evaluación sería el adecuado, pero si por el contrario los

eventos o la población es pequeña como en el caso de este estudio sería recomendable ampliar el tiempo de evaluación tanto para grupo control como para el grupo de intervención para poder tener un número más representativo y poder valorar grupos bacterianos individuales.

Referencias Bibliográficas

1. Antimicrobial resistance, Global Report on Surveillance, World Health Organization 2014, pag 1-68. Disponible en: www.who.int.
2. Pérez-Cano HJ, Robles-Contreras A, Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana, Revista Médica MD 2013 4(3):186-191pp Publicado en línea 01 de mayo, 2013; www.revistamedicamd.com.
3. Vignoli R, Seija V, Principales mecanismos de resistencia antibiótica, Temas de bacteriología y virología médica.
4. Fernández F, López J, Ponce LM, Machado C. Resistencia bacteriana. Rev Cubana Med Milit. 2003; 32 (1): 44-48.
5. Fuchs LY, Chihu L, Conde C, González VM, Noguez AH, Calderon E, et al. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. Salud Publica Mex. 1994; 36: 428-438.
6. Baquero F, Blázquez J, Martínez JL. Mutación y resistencia a antibióticos. Investigación y Ciencia. 2002; 315: 72-78.
7. Sáenz Y, Zarazaga M, Briñas L, Ruiz-Larrea F, Torres C. Mutations in *gyrA* and *parC* genes in nalidixic acid resistant *Escherichia coli* isolates obtained from fecal products, humans and animals. J Antimicrob Chemother. 2013; 51: 1001-1005.
8. Vinué L, Jové T, Torres C, Ploy MC. Diversity of class 1 integron gene cassette Pc promoter variants in clinical *Escherichia coli* strains and description of a new P2 promoter variant. Int J Antimicrob Agents. 2011; 38: 526-529.
9. Baquero F. From pieces to patterns: evolutionary engineering in bacterial pathogens. Nat Rev Microbiol. 2004; 2: 510-518.
10. Baquero F, Martínez JL, Cantón R. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. Curr Opin Biotechnol. 2008; 19: 260-265.

11. Lahey Clinic. β -Lactamase Classification and Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant Enzymes. Burlington, MA: Lahey Clinic Foundation; 2011.
12. Morejon M, Carbapenemasas, una amenaza actual, *Rev Cub Med Int Emerg* 2012;11(4) 2613-2618.
13. Toleman MA, Simm AM, Murphy TA, Gales AC, Biedenbach DJ, Jones RN et al. Molecular characterization of SPM-1 a novel metallo-B-lactamase isolated in Latin America: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Antimicrob* 2002; 50: 673-679.
14. Howell L, ed. Global risks 2013: an initiative of the Risk Response Network. World Economic Forum, eighth edition, 2013.
15. Spellberg B, Bartlett J, Gilbert D, The Future of Antibiotics and Resistance, *N Engl j med*, january 24, 2013, 368;4.
16. OMS [Internet]. Dinamarca: OMS. 2012 [actualizado 14 de marzo de 2012, citado junio 2017]. Disponible en: http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/es/
17. Rapport d'activité, annual report 2015, Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques ONERBA, November 2015.
18. Instituto Nacional de Investigación en Salud Publica INSPI, Datos de resistencia bacteriana Ecuador – 2016.
19. Patrick DM, Hutchinson J. Antibiotic use and population ecology: how you can reduce your 'resistance footprint'. *CMAJ* 2009; 180: 416–421.
20. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 2012; 7(4): 349-353.
21. Declaración sobre resistencia a los antibióticos, Coalición para enfrentar la resistencia a los antibióticos, Red del Tercer Mundo, IFARMA y ReAct Latinoamérica, 2014.

22. Wang Hh, Manuzon M, Lehman M, Wan K, Luo H, Wittum Te, et al. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 2006; 254(2): 226-231. . <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
23. Wegener Hc. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6(5): 439-445.
24. Mellon M, Benbrook C, And Benbrook Kl. *Hogging It—Estimates of Antimicrobial Abuse in Livestock* (Cambridge, Mass.: Union of Concerned Scientists / UCS Publications), citado nov 2017. disponible en: www.ucsusa.org/publications.
25. Wise R. An overview of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007; 60(1):i5-i7.
26. FDA [Internet], HHS Response to House Report 106-157- Agriculture, Rural Development, Food and Drug Administration, and Related Agencies, 2000. [Citado: Nov 2017]. Disponible en: http://www.fda.gov/cvm/HRESP106_157.htm#taskforce, April 30, 2009.
27. Henderson H. Direct and indirect zoonotic transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: *J Am Vet Med Assoc.* 2008; 232(6): 848-859.
28. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M.. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1965–1966.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections from an elephant calf—San Diego, California, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 6;58(8):194-8. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5808a3.htm>. Accessed May 5, 2009.
30. SALYERS A And SHOEMAKER NB. Reservoirs of antibiotic resistance genes. *Anim Biotechnol.* 2006; 17(2):137-146
31. Slayton et al. Vital Signs: Estimated Effects of a Coordinated Approach for Action to Reduce Antibiotic-Resistant Infections in Health Care Facilities — United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(30): 826–831.

32. Kollef. Is Antibiotic Cycling the Answer to Preventing the Emergence of Bacterial Resistance in the Intensive Care Unit?. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: 82–88.
33. Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016, Ministère du Travail, de l’Emploi et de la Santé, Novembre 2011, Création : Paragramme • Rédaction : DGS, [Citado el 22 nov 2017], Disponible en www.sante.gouv.fr.
34. Plan national d’alerte sur les antibiotiques 2011-2016, Ministère chargé de la Santé, november 2011, Disponible en: www.sante.gouv.fr.
35. Resistencia antibiótica, Centro de prensa, Organización mundial de la salud, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/antibiotic-resistance/es/> actualización octubre 2016.
36. Villegas M, Esparza G, Zurita J, Guía para la implementación de un programa de optimización de antimicrobianos a nivel hospitalario, API, Agosto 2016; 14-30.
37. PROantibioticos [Internet]. Madrid 2012. [actualizado 21 nov 2017, citado 22 nov 2017]. Disponible en: <https://proantibioticos.com/>
26. Nathwani D, Sneddon J, Malcolm W, Wiuff C, Patton A, Hurding S et al, On behalf of the Scottish Antimicrobial Prescribing Group, Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG): Development and impact of the Scottish National Antimicrobial Stewardship Programme, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010, doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.02.005
27. Camargo et al, Uso controlado de antibióticos ayuda en la disminución de la resistencia bacteriana en una institución de cuarto nivel de complejidad (2004-2012), *MEDICINA*. 2014; 36 (2);110-119.
40. Bouza A. Reflexiones acerca del uso de los conceptos de eficiencia, eficacia y efectividad en el sector de la salud. *Rev Cubana Salud Pública* 2000;26: 50-56.
41. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi R et al. Impact d’une politique de prescription d’antibiotiques dans un service de reanimation tunisien. *Med Mal Infect* 2006; 36: 460–465.

42. Marra AR, De Almeida SM, Correa L et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2009; 37: 204–209.
43. Pacheco V, Wegner A, Guevara R, Céspedes P, Darras E, Mallea L et al. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica?. *Rev. chil. pediatr.* 2007 [citado 2017 Dic 01]; 78(4): 403-413. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000400009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062007000400009>.
44. Vincent J, Dubois M, Navickis R: Hipoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention. *Ann Surg.* 2003; 237: 319-34.
45. Tricallotis J. Mortalidad y Factores de Riesgo en pacientes oncohematológicos febriles con y sin bacteremia, hospitalizados en el Servicio de OncoHematología de la Clínica Santa Ana, Grupo Hospitalario San Vicente, Estrasburgo, Francia, período de Mayo a Noviembre 2014. Repositorio de Tesis de Grado y Posgrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador [Internet] 2016 [citado 2017 dic 1]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/2569/discover>.
46. Barba J. Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis. *Rev Mex Patol Clin.* 2008; 55(3): 157-167.
47. Pinzón J et col, Mortalité de patients atteints de cancer avec bactériémie: selon le degré de dénutrition, 35 Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, RICAI 2015
48. Nielsen SL L. The incidence and prognosis of patients with bacteremia, *Dan Med J* 2015; 62(7).
49. Samonis, Vardakas, Maraki,Tansarli, Dimopoulou, Kofteridis, Andrianaki, Falagas. A prospective study of characteristics and outcomes of bacteremie in patients with solid organ or hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 2521–2526.

50. Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, Jisr T, Abdallah D, Ziade F, et al. Bacteremias in neutropenia in Lebanon, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015; 15(11).
51. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233–7
52. Abel Zur Wiesch et al, Cycling Empirical Antibiotic Therapy in Hospitals: MetaAnalysis and Models, *PLOS Pathogens*. 2014; 10. Disponible en: www.plospathogens.org
53. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(6): 1223–1230.
54. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, 4. Art. No.: CD003543.
55. Moehring R, Anderson D. Antimicrobial Stewardship as Part of the Infection Prevention Effort. *Curr Infect Dis Rep*. 2012. 14: 592–600

ANEXOS

1. ANEXO 1

Manual de operaciones: Protocolo de manejo de infecciones en pacientes del Servicio de onco - hematología de la Clínica Santa Ana - Grupo Hospitalario San Vicente, Strasbourg



PROTOCOLO DE MANEJO DE INFECCIONES EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO - HEMATOLOGIA DE LA CLINICA SANTA ANA - GRUPO HOSPITALARIO SAN VICENTE, STRASBOURG

DEFINICIONES

SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica): Es la respuesta inflamatoria sistémica a una agresión, no necesariamente infecciosa, puede ser secundaria a una pancreatitis, un politraumatismo.

SEPSIS: SIRS secundario a una infección clínicamente o bacteriológicamente confirmada.

BACTERIEMIA/FUNGEMIA: la definición es biológica, presencia de bacterias / hongos en sangre.

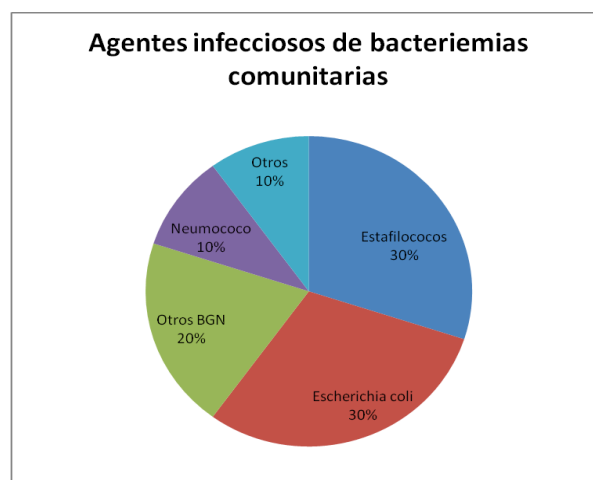
SEPSIS GRAVE: Sepsis asociada a al menos una disfunción orgánica debido a alteraciones en la perfusión tisular o hipotensión arterial.

CHOQUE SEPTICO: Sepsis grave asociada a hipotensión arterial persistente a pesar de una expansión de volumen bien conducida necesitando el empleo de agentes vasopresores.

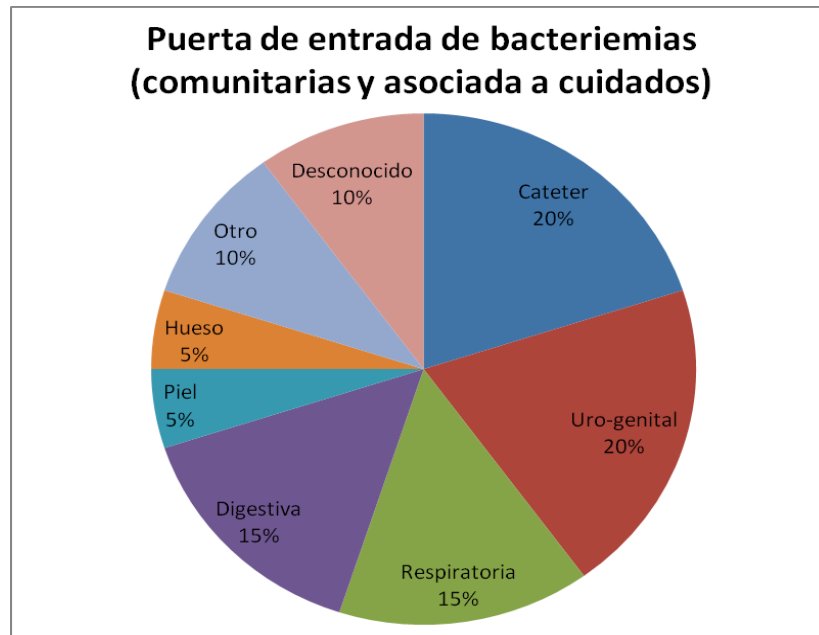
La incidencia de bacteriemias / fungemias en los pacientes hospitalizados es del 1%, un cuarto de bacteriemias/fungemias se asocian a una sepsis grave o a un choque séptico, pero 40% de sepsis graves o de choques sépticos son asociados a una bacteriemia.

ETIOLOGIAS

AGENTES ETIOLOGICOS



PUERTA DE ENTRADA



OBJETIVOS

- *Brindar los principios para la atención inicial de pacientes que cursan un proceso infeccioso.*
- *Indicar las herramientas diagnosticas iniciales y su correcta interpretación.*
- *Iniciar la antibióticoterapia con una adecuada reflexión sobre el agente etiológico y su puerta de entrada de manera protocolizada.*
- *Evitar la inducción de resistencias bacterianas en el servicio de Onco-hematología.*

DIAGNOSTICO

Una bacteriemia /fungemia es sospechada clínicamente ante una fiebre, +/- acompañada de escalofríos y de sudoración; o podríamos encontrar hipotermia, notablemente en bacteriemia a enterobacterias. Los hemocultivos deben realizarse preferencialmente al momento de la fiebre, la hipotermia y/o escalofríos. En ciertas circunstancias (ancianos, inmunodeprimidos, corticoides, tratamiento antipirético), los hemocultivos podrían ser positivos en ausencia de fiebre.

Conducta a tener ante la sospecha de bacteriemia / fungemia

1. Realizar hemocultivos
2. Búsqueda de signos de gravedad

3. Buscar la puerta de entrada y las eventuales localizaciones sépticas secundarias.

4. Con las pruebas bacteriológicas realizadas, iniciar el tratamiento antibiótico.

1. REALIZACIÓN DE HEMOCULTIVOS:

- Normas estrictas de asepsia
- Tomar los hemocultivos obligatoriamente antes del inicio de la antibióticoterapia.
- Punción de una vena periférica, si hay sospecha de bacteriemia sobre el catéter central, realizar cultivos simultáneos sobre el catéter y periférico.
- Tomar dos frascos de hemocultivos (primero de anaerobios y el segundo de aerobios), después de desinfectar la cubierta.
- Ante signos de gravedad, tomar 2 muestras más además de la punción ya realizada, con el fin de no retardar el inicio de la antibióticoterapia. (Total: 2 a 3 hemocultivos)
- Si hay sospecha de endocarditis se deberán tomar las muestras espaciadamente.
- Se deberá tomar 10 ml sangre por cada muestra.

Análisis de hemocultivos

- En el laboratorio de bacteriología existe una vigilancia automatizada de las muestras que detecta el crecimiento bacteriano/fúngico.
- Los laboratoristas deben comunicarse inmediatamente con el clínico ante positividad de los hemocultivos.
- Para interpretar los resultados tomar en cuenta dos factores: el agente infeccioso y el número de hemocultivos positivos al mismo agente.
- *Si varios hemocultivos son positivos:*

Aislamiento de la misma bacteria en un contexto clínico compatible: **bacteriemia**

Aislamiento de diferentes bacterias: evoca un terreno de inmunocompromiso o un foco infeccioso aislado como digestivo, cutáneo...

Si un hemocultivo es positivo:

Ciertos agentes infecciosos son siempre infeccioso y deberán ser tomados en cuenta: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, otras enterobacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Candida*.

Otros agentes se consideran eventualmente contaminantes ya que pertenecen a la flora cutánea o son poco patógenos: *Staphylococcus coagulans* negativa, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium* sp, *Bacillus* sp, *Micrococcus* sp. Para que

estos sean considerados como una bacteriemia deberá existir concordancia clínica (como una puerta de entrada cutánea, infección sobre el catéter, toxicomania IV, neutropenia), realizar un nuevo par de hemocultivos con el fin de aislar el mismo microorganismo.

2. SIGNOS DE GRAVEDAD

Signos de sepsis grave y/o choque séptico:

SRIS: Al menos 2 signos de los siguientes

- Temperatura corporal $> 38,3^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria > 20 ciclos/min o $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ al aire ambiente (signo de hiperventilación)
- Leucocitos $> 12000/\text{mm}^3$ o $< 4000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ formas inmaduras (sin otra causa conocida).

Sepsis: SRIS secundaria a una infección clínica o bacteriológicamente confirmada.

Sepsis grave: Sepsis + disfunción orgánica o hipoperfusión o hipotensión.

Choque séptico: Sepsis grave + hipotensión persistente

- A pesar de un llenado vascular cualitativa y cuantitativamente adecuado (cristaloides 30ml/kg)
- Acompañado o no de signos de hipoperfusión (lactato $> 4\text{mmol/L}$)
- Necesidad de vasoactivos.

DISFUNCIÓN ORGÁNICA (en negrilla los signos más precoces por buscar):

Neurológico:	Encefalopatía aguda, Glasgow < 13
Cardiovascular:	Hipotensión sistólica $< 90\text{ mmHg}$, TAM $< 65\text{ mmHg}$
Cutáneo:	Extremidades frías y cianóticas, marmoleo
Respiratorio:	Tiraje, hipoxemia, gasometría arterial ($\text{SatO}_2 < 90\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, $\text{SvcO}_2 < 65\%$)
Metabólica:	Acidosis láctica , lactato $> 4\text{ mmol/l}$
Renal:	Oligoanuria $< 0,5\text{ ml/kg/h}$, creatinina $> 177\text{ umol/l}$ o el doble de la tasa basal
Hepático:	Bilirrubina $> 34\text{ umol/l}$

Coagulación: Trombopenia < 100000, TP < 50%, INR espontaneo > 1,5

3. PUERTA DE ENTRADA Y EVENTUALES PUNTOS SEPTICOS SECUNDARIOS

Se debe realizar una búsqueda sistemática ya que permite adaptar el tratamiento, evitar las recaídas:

Puerta de entrada:

- Realizar un examen físico completo sin olvidar las vías venosas
- Orientar la búsqueda según el agente infeccioso causante de la bacteriemia
- Exámenes complementario: Cultivo de orina, radiografía de tórax
- Sospechar de todo material extraño si no se detecta otra causa

Ejemplos

Streptococcus Oral:	Cavidad bucal
Streptococcus Pneumoniae:	Pulmón, meninges, ORL
Anaerobios:	Colon, pelvis
Streptococcus Pyogenes:	Piel
Staphylococcus Aureus:	Piel, catéter vascular
Staphylococcus coagulasa negativo:	Piel, catéter vascular
Escherichia coli, otras enterobacterias, enterococos	Vías urinarias, tubo digestivo, vías biliares, catéteres vasculares
Cándida	Tubo digestivo, catéter vascular

Localizaciones sépticas secundarias:

Realizar sistemáticamente:

- Ecocardiograma en búsqueda de endocarditis si se detecta un agente de riesgo (Staphylococcus aureus, streptococos; fuera del grupo A o neumococo, enterococos y candida)
- Fondo de ojo si candidemia
- Según la clínica rastrear localizaciones neurológica, osteoarticular, muscular, cutánea etc.

TRATAMIENTO

Con las muestras bacteriológicas realizadas iniciar el tratamiento antibiótico.

Iniciar la antibióticoterapia empírica frente a los signos clínicos iniciales y de acuerdo a la gravedad, si la situación clínica del paciente no presenta criterios de gravedad como para un inicio inmediato se puede esperar al examen directo de los hemocultivos u otras muestras biológicas.

Para la elección de la vía de administración del tratamiento si esta es parenteral preconizar un relevo a vía oral si la biodisponibilidad del antibiótico es adecuado, sobre todo si no existieran signos de gravedad, endocarditis, o malabsorción.

Las indicaciones de asociación antibiótica es limitada: ampliación del espectro antibiótico frente a sepsis grave, prevenir el riesgo de generar mutaciones resistentes en ciertas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*.

1. Prescripción antibiótica empírica orientada por la probable puerta de entrada.

Cámara implantable y/o cutánea	Betalactámico (oxacilina IV perfusión continua) Signos inflamatorios y/o secreción purulenta en el sitio de la cámara implantable: Retiro inmediato de la cámara
Respiratoria	Betalactámico (amoxicilina - ácido clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona)
Urinaria	Betalactámico (cefotaxima, ceftriaxona), quinolona (ofloxacina)
Digestiva, vía biliar	Betalactámico (cefotaxima, ceftriaxona), quinolona (ofloxacina) + imidazol
Sin foco identificado de origen comunitario	Betalactámico (cefotaxima, ceftriaxona)
Sin foco identificado de origen nosocomial	Antipseudomonico (piperacilina-tazobactam, ceftazidima) + amikacina +/- vancomicina

- Uso de quinolona: preferentemente en asociación, sin antecedente de su uso en los últimos 6 meses.
- *En pacientes con signos de gravedad (sepsis grave o choque séptico):*
Asociación antibiótica con aminoglucósido (ciclo corto)
- La antibioterapia con Vancomicina u oxacilina deberá administrarse en perfusión continua

- Si uso de aminoglucósido o vancomicina realizar seguimiento de concentración plasmática residual para ajuste de dosis y evitar complicaciones toxicológicas.

2. Antibióticoterapia empírica en función de examen directo de los hemocultivos:

Cocos gram positivos:

Cutáneo	Cocos en grumos: Staphylococos	Oxacilina
	Cocos en cadena: Streptococos del grupo A	Amoxicilina
Digestivo, biliar, urinario	Enterococos Streptococo del grupo D	Amoxicilina
Pulmonar	Neumococo	Amoxicilina

Bacilos gram negativos:

Pulmonar	Enterobacterias (Klebsiella pneumoniae)	Cefotaxima o ceftriaxona
Urinario	Enterobacterias (E. coli...)	Cefotaxima o ceftriaxona o quinolona si alergias
Digestivo, biliar	Enterobacterias (E. coli...), anaerobios	Cefotaxima o ceftriaxona o quinolona si alergias + imidazol
Sin foco identificado	Según la frecuencia: urinario, digestivo o biliar	Cefotaxima o ceftriaxona o quinolona si alergias + imidazol

Cocos gram negativo:

Meningococo: cefotaxima, ceftriaxona IV

Bacilos gram positivo:

Listeria: Amoxicilina

Levaduras:

En la mayoría de casos pertenece al género *Candida*, es recomendable una Equinocandida como Caspofungina IV

3. Ajustar la antibióticoterapia y cuidado de la ecología

Al obtener la identificación clara del agente infeccioso y su antibiograma la terapéutica debe ser adaptada bien sea un cambio a una terapéutica de mayor o menor cobertura.

En caso de enterobacterias multiresistentes como productoras de betalactamasas de espectro extendido, productores de carbapenemasas, enterococos con resistencia a glicopéptidos o betalactámicos mantener obligatoriamente un aislamiento de contacto y vigilar su fiel cumplimiento.

4. Terapéutica hacia la puerta de entrada y localizaciones secundarias

Para evitar las recaídas en bacteriemias a enterobacterias realizar un buen análisis en vía urinaria, cavidad abdominal y pélvica.

Puede ser necesario prolongar la antibióticoterapia y/o implementar tratamientos intervencionales para drenaje de abscesos, ablación de material extraño.

Ante toda bacteriemia a *Staphylococcus aureus* debe practicarse un examen clínico completo por la búsqueda de focos sépticos secundarios (corazón, hueso...) y realizar sistemáticamente un ecocardiograma para búsqueda de una endocarditis.

La puerta de entrada de una bacteriemia a *Staphylococcus aureus* en un 30% es desconocida.

5. Duración de la antibióticoterapia

Individualizar la duración del tratamiento entre 7 a 14 días, de acuerdo al foco infeccioso, puerta de entrada, presencia de lesiones secundarias y el contexto inmunológico del paciente.

Controlar la negativización de los hemocultivos al día 3 de tratamiento documentado, en caso de persistencia sospechar la existencia de localizaciones sépticas secundarias sobre todo si se trata de *Staphylococcus aureus*.

En caso de bacteriemia a *Staphylococcus aureus* no complicada y con esterilización precoz de los hemocultivos se recomienda mantener tratamiento intravenoso por 14 días caso contrario este deberá extenderse entre 4 a 6 semanas.

La duración total del tratamiento de una candidemia es de 14 días después de la negativización de los hemocultivos en la ausencia de localizaciones sépticas secundarias.

ALGORITMOS

1. Programación de evaluaciones por el delegado médico del comité de infectología.

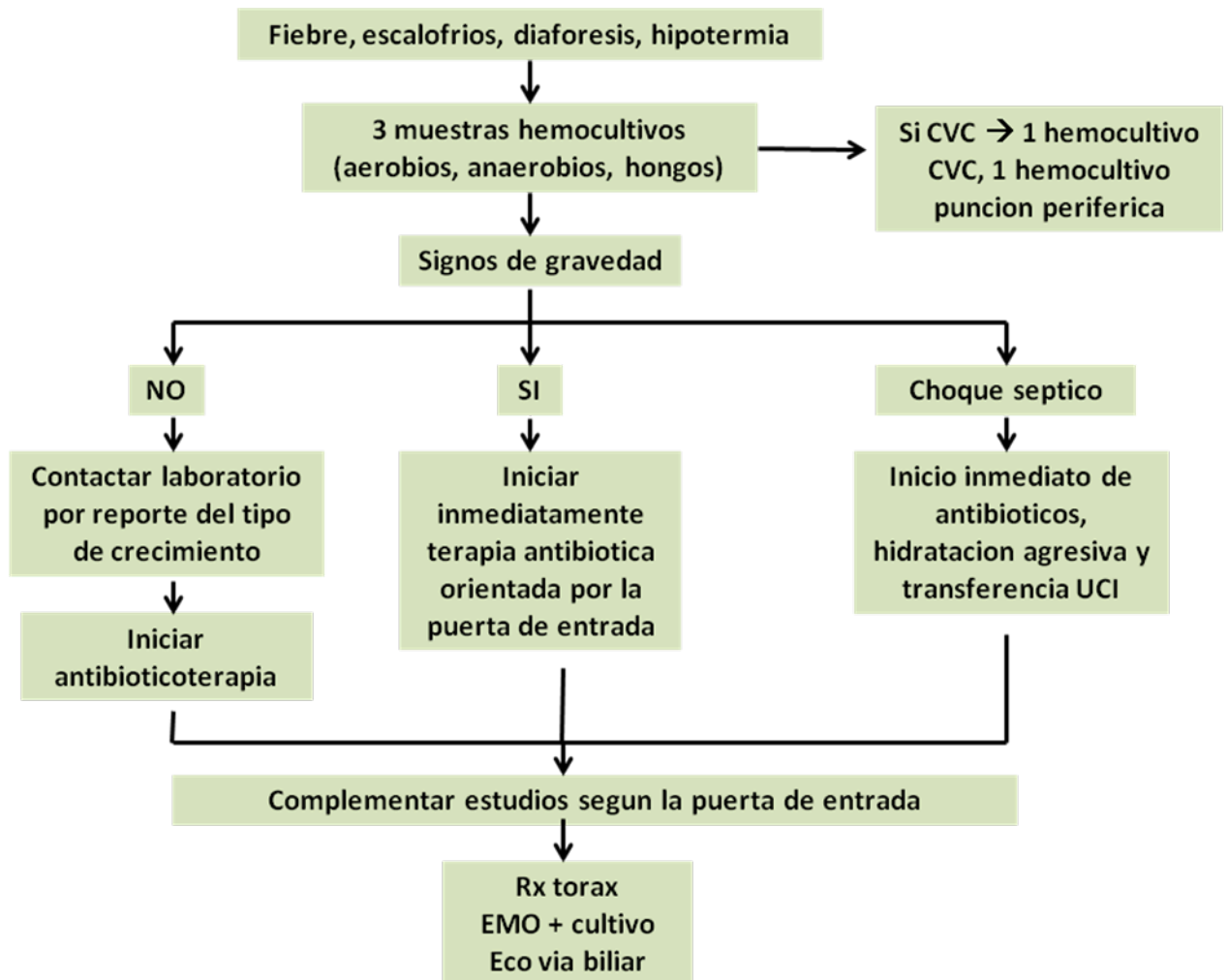
VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3
Entre el día 0 a 2 desde el inicio de los síntomas	Entre el día 3 al 4	Entre el día 7 al 10
<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia Clínica 2. Diagnóstico Oncológico 3. Examen físico y signos vitales 4. Demanda de exámenes de laboratorio y hemocultivos. 5. Prescripción antibiótica empírica orientada por la probable puerta de entrada. <p>Cámara implantable y/o cutánea: oxacilina IV perfusión continua</p> <p>Signos inflamatorios y/o secreción purulenta en el sitio de la cámara implantable: Retiro inmediato de la cámara</p> <p>Respiratoria: amoxicilina - ácido clavulánico, ceftriaxona, cefotaxima</p> <p>Urinaria: cefotaxima, ceftriaxona, ofloxacina</p> <p>Digestiva, biliar: cefotaxima, ceftriaxona, ofloxacina + imidazol</p> <p>Sin foco identificado de origen nosocomial: piperacilina-tazobactam, ceftazidima + amikacina +/- vancomicina</p> <p>Uso de quinolona: en</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados de hemocultivos 2. Adaptación de la prescripción de acuerdo a la susceptibilidad en el antibiograma y clínica del paciente 3. Indicar obligatoriamente el aislamiento de contacto si se trata de una BMR 4. Confirmación de puerta de entrada y búsqueda de focos sépticos secundarios 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Programación de la duración del tratamiento 2. Sobrevida del paciente 3. Recidiva infecciosa, re infección o curación de la bacteriemia

asociación, sin antecedente de su uso en los últimos 6 meses.

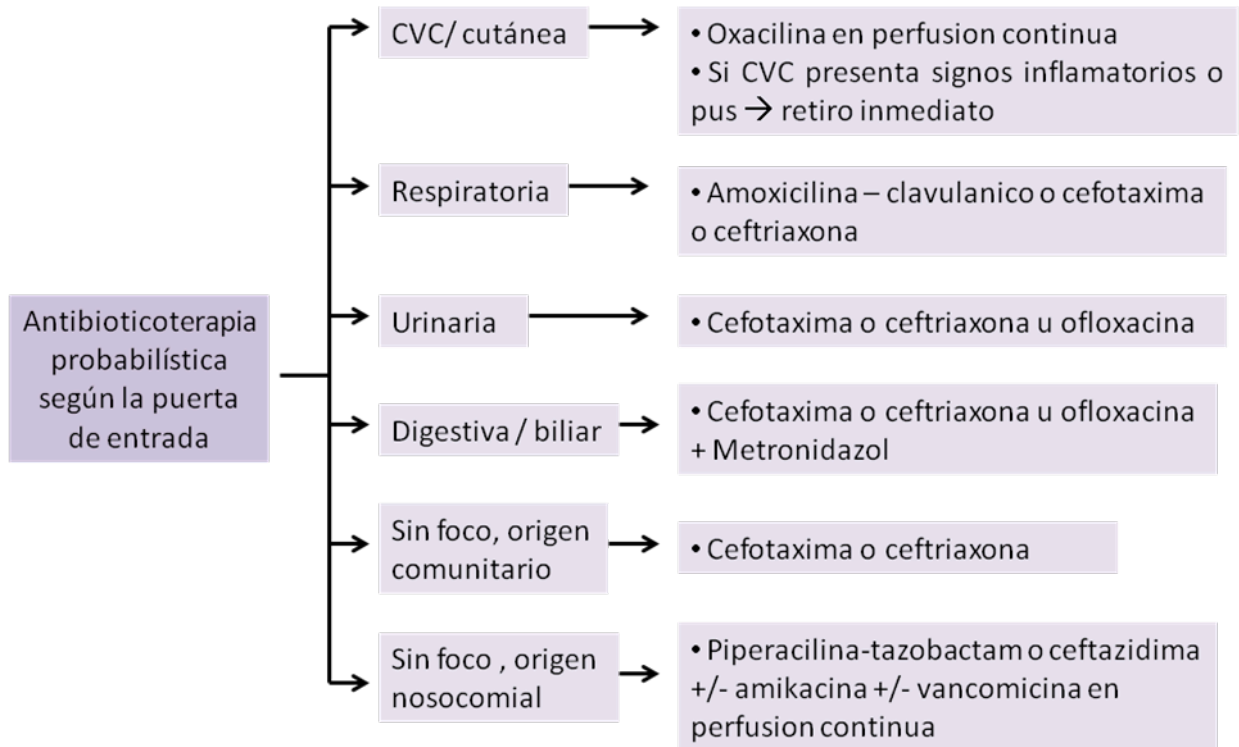
En pacientes con signos de gravedad (sepsis grave o choque séptico): asociación antibiótica con aminoglucósido (ciclo corto)

- La antibioterapia con Vancomicina u oxacilina deberá administrarse en perfusión continua
- Si uso de aminoglucósido o vancomicina realizar seguimiento de concentración plasmática residual para ajuste de dosis y evitar complicaciones toxicológicas.

2. Manejo inicial



3. Guía terapéutica



→ Uso de quinolonas si no se ha usado en los últimos 6 meses

→ Asociar aminoglucosidos ante signos de disfunción

→ Si se administran aminoglucosidos o vancomicina dar seguimiento a concentración plasmática residual y ajustar dosis.

BIBLIOGRAFIA:

ESCMID Guideline for the diagnosis and management of Candida Disease 2012: Non neutropenic adult patients. Clinical Microbiology and Infection 2012; 18 Suppl 7:19-37

E.PILLY 2016, Maladies infectieuses et tropicales, 25° edición

Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical Care Medicine 2013; 41:580-637

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network - www.ecdc.europa.eu

ANEXO 2

Hoja de recolección de datos

SURVEILLANCE DES PACIENTES D'ONCO-HEMATOLOGIE INFECTES

ETIQUETE	AGE SEX	D.HOSP D.ANTB D.EVAL	NEOPLASIE		
	ANTECEDENTS		STADE	OMS	
MOTIF			TTO		
AUTRES	BILAN	DATE	ETAT GENERAL	POIDS BASE	POIDS ACT
			IMC		
			CULTURE		
ANTIBIOTIQUES PROBABILISTE	DOCUMENTE		FONO	MD	
ANALYSE		PLAN			
VISITE 2 DATE ETAT GENERAL SYMPTOMES PANCARTE		BILAN	ANALYSE		
			PLAN		
VISITE 3 DATE ETAT GENERAL SYMPTOMES PANCARTE		BILAN	ANALYSE		
			PLAN		
R. FINAL DG FINAL			MORTALITE-DATE CAUSE		

CONCLUSION	DATE DE SORTIE
	SURVIE MOIS
	SURVIE MOIS

ANEXO 3

Poster publicado en RICA 2015, Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti Infectieuse.



Clinique et thérapeutique : Infections de l'immunodéprimé

Mortalité de patients atteints de cancer avec bactériémie: selon le degré de dénutrition.

J. Pinzon³⁻¹, J. Tricallotis¹, Y. Tazi⁴, F. Maloisi⁴, J. Loza³⁻¹, J.M. Dourthe⁴, A. Escande⁴, R. Cevallos²⁻³⁻¹

¹Médecine Interne, Université Pontificale Catholique de l'Équateur (PUCE), Quito, Equateur ²Médecine Interne, ³Maladies Infectieuses ⁴Oncologie, Groupe Hospitalier Saint-Vincent, (GHSV) Strasbourg, France

Introduction

Les infections compliquent l'évolution de la maladie, surtout si l'état de dénutrition pour hyper-catabolisme est marqué. Le cancer accroît le risque de dénutrition, la perte d'appétit est due au traitement et les modifications du métabolisme, produisent des molécules, comme des cytokines inflammatoires, favorisent la fonte musculaire et celle des tissus graisseux. La susceptibilité aux infections et des difficultés dans la gestion de l'antibiothérapie est une des principales causes de l'augmentation de la morbi-mortalité des patients oncologiques dénutris. Le diagnostic de dénutrition de patient oncologique doit être systématique et précoce. L'albuminémie est un marqueur de l'évaluation nutritionnelle de ces patients. L'albuminémie à une valeur prédictive positif dans l'étude des complications associées.

Objectifs

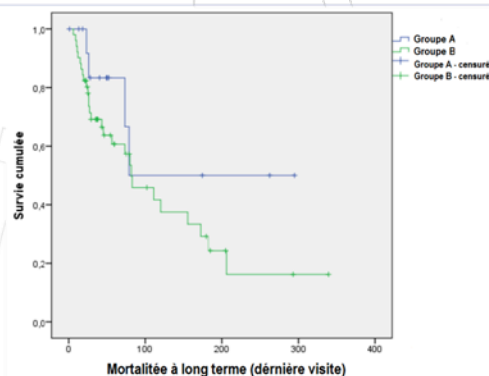
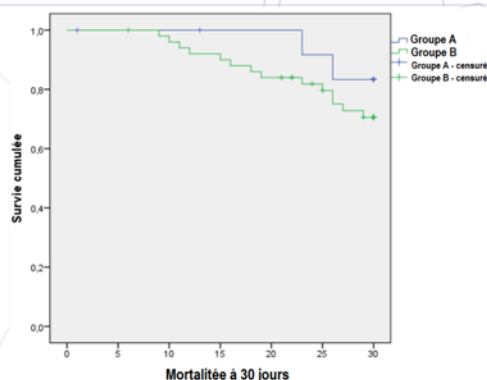
Examiner la mortalité des patients cancéreux ayant une en bactériémie selon le degré de dénutrition en particulier s'il existe une hypo-albuminémie sévère.

Méthodes

Etude longitudinale ambispective (rétrospective et prospective) des patients hospitalisés dans le service d'onco - hématologie ayant une bactériémie confirmée (Avril 2014 à Août 2015). Tous les patients étudiés ont eu un néoplasie solide ou hématologique en stades avancés, sous une chimiothérapie. Nous avons comparé les patients du groupe A: (albumine > 30 g / L hypo albuminémie modère) et le groupe B (albumine > 22 g / L) hypo-albuminémie profonde. Tous les patients ont bénéficié deux point d'évaluation à 30 jours et lors de la dernière date du contact.

Résultats

L'âge moyen de l'ensemble du groupe des patients était de 67,2 ans, avec une fourchette comprise entre 26 et 95 ans. La distribution par sexe montre 63% d'hommes et 37% de femmes. Nous avons constaté que 67% reçoivent une chimiothérapie palliative vs 33% bénéficiant encore d'un traitement curatif. Chez les patients cancéreux atteints de une bactériémie le taux survie à long terme odds ratio à 3 (IC: 0,8 à 10,9), pour la survie à court terme 30 jours, l'odds ratio est de 2,5 (0,49 à 12,55).



Conclusions

Dans notre série, la plupart des patients (78%) ont un très faible taux albumine présentant une dénutrition sévère. Seulement 22% des patients ont hypoalbuminémie légère. L'intérêt de notre travail est de souligner une différence significative dans la mortalité à court terme. Le patient avec hypo-albuminémie profonde présente un risque de mortalité à 30 jours de deux fois et demie plus élevé que dans le groupe avec une hypo-albuminémie légère. Une tendance similaire a été rapportée en ce qui concerne la mortalité tardive (3 fois plus), avec un intervalle de confiance ample, puisque la grande majorité de nos patients souffrent de dénutrition profonde. Les courbes de survie de Kaplan-Meier montraient une différence significative de la survie. Il existe plus de mortalité dans le groupe B dans les deux évaluations proposées (à 30 jours et à la dernière date du contact). Les implications de cette étude confirmant les données de la littérature (2) que proposait la réalisation d'un diagnostic précoce de dénutrition et des réévaluations périodiques.

Références:

1. Bourdel-Marchasson et al. (2014) Nutritional Advice in Older Patients at Risk of Malnutrition during Treatment for Chemotherapy: A Two-Year Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 9(9): e108687.
2. Cerezo, Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cáncer. Oncología, 2005; 28 (3):129-134
3. Marta Uildemolins, Jason A. Roberts, The Effects of Hypoalbuminaemia on Optimizing Antibacterial Dosing in Critically Ill Patients. Clinical Pharmacokinetics, February 2011, Volume 50, Issue 2, pp 99-110

